



VOLUME 1 NOMOR 1  
JUNI TAHUN 2018

# Jurnal Farmasi Medica

*Pharmacy Medical Journal*



PMJ	Vol. 1	No. 1	Hal 1- 41	2018
-----	--------	-------	-----------	------

**Program Studi Farmasi  
Fakultas Matematika dan  
Ilmu Pengetahuan Alam  
Universitas Sam Ratulangi**

## KAJIAN LITERATUR AKTIVITAS ANTIKANKER TANAMAN BUNGA MATAHARI (*HELIANTHUS ANNUS L*) TERHADAP BERBAGAI KULTUR SEL KANKER

Ana Maria Ulfa<sup>1)\*</sup>, Wiwin Herdwiani<sup>1)</sup>, Ika Purwidyaningrum<sup>1)</sup>

<sup>1</sup>Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi, Surakarta

Jln. Letjen Sutoyo-Mojosongo Surakarta-57127 Telp. 0271-852578

Email: [anaulfa0610@gmail.com](mailto:anaulfa0610@gmail.com)

### ABSTRACT

*Cancer is a very complex disease and ranks first in the world. The plant parts that have been studied are stems, leaves, flowers and seeds. This literature review aims to determine the cytotoxic activity of cancer cell cultures, the content of active compounds that play a role and the mechanism of action.*

*This literature review uses the narrative review method with collecting data of the sources and libraries with several trusted journals and sites. The journals obtained were 20 journals.*

*The known results can be concluded from various cancer cell cultures in the form of A549 cells, Caco-2, RD, B lymphocytes, Raji, A375, MDA –AMB 231, HCT 116, T98G, HeLa and Neuroblastoma. The active compounds involved are flavonoids, palmitic acid, linolenic acid, stearidonic acid, terpenoids, sesquiterpenes and steroids, terpinene, terpinolene and linalool alkaloids, glycosides. The mechanism of action in this plant is inhibiting apoptosis, proliferation, transformation, metastasis, cell viability, influencing the apoptotic pathway to the cell cycle in the G1 phase, S phase, and G2/M phase.*

*Key word : Sunflower plant, cell culture, compound, mechanism.*

### ABSTRAK

Penyakit kanker merupakan penyakit yang sangat kompleks dan menduduki peringkat pertama di dunia. Bagian tanaman yang sudah diteliti yaitu batang, daun, bunga dan biji. Kajian literatur ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas sitotoksik terhadap kultur sel kanker, kandungan senyawa aktif yang berperan dan mekanisme aksi.

Kajian literatur menggunakan metode naratif review dengan mengumpulkan data dari berbagai sumber dan pustaka dengan beberapa jurnal dan artikel ilmiah. Jurnal yang diperoleh sebanyak 20 jurnal.

Hasil yang diketahui dapat disimpulkan dari berbagai kultur sel kanker berupa Sel A549, Caco -2, RD, limfosit B, Raji, A375, MDA –AMB 231, HCT 116, T98G, HeLa dan Neuroblastoma. Kandungan senyawa aktif yang berperan berupa Flavonid, asam palimitat, asam linolenat, asam Stearidonic, Terpenoid, sesquiterpen dan steroid, terpinene, terpinolene dan linalool alkaloid, glikosida. Mekanisme aksi pada tanaman ini menghambat apoptosis, proliferasi, transformasi, metastasis, viabilitas sel, mempengaruhi jalur apoptosis terhadap siklus sel pada fase G1, fase S, dan fase G2 / M.

Kata kunci : Tanaman bunga matahari, kultur sel, senyawa, mekanisme

### PENDAHULUAN

Penyakit kanker adalah adanya kelainan yang abnormal di dalam tubuh yang sebelumnya protoonkogen menjadi onkogen dan di dunia menjadi peringkat pertama. Penyakit kanker yang meningkat dipengaruhi oleh kebiasaan buruk sehari – hari yang kita lakukan seperti menghirup asap rokok, jarang olah raga, tidak suka mengkonsumsi buah, makan makanan yang cepat saji dan kurang besehat, memasak makanan

dengan suhu tinggi sehingga berubah senyawanya menjadi akrilamid. (Haryanti & Widyastuti, 2017).

Penyakit kanker merupakan penyebab kematian yang utama di dunia sebesar 7,6 juta di tahun 2016 kemungkinan besar 13% akan meningkat pada prakiraan tahun 2030 sebesar 13,1 juta (WHO, 2016). Indonesia menempati urutan peringkat ke 7 setara dengan (5,7 %) setelah penyakit komorbid yang lain seperti

diabetes, Tbc, darah tinggi (hipertensi), stroke (Kemenkes, 2014).

Faktor risiko yang berperan dalam penyakit ini yaitu kelebihan berat badan, tidak suka makan dengan kandungan serat yang tinggi, aktivitas tubuh yang kurang, mengkonsumsi rokok dan alkohol berlebih. Keterbatasan dalam pengobatan kemoterapi yaitu efek samping obat, kejadian resistensi, dan efek utama yang belum memungkinkan. Kemoterapi dilakukan dengan tujuan untuk menghambat sel kanker, menekan perumbuhan sel protoonkogen menjadi onkogen sehingga mengurangi terjadinya proses pembentukan sel kanker (karsinogenesis) (Kemenkes, 2015)

Tanaman bunga matahari adalah tanaman yang berasal dari daerah Amerika, tanaman ini mempunyai nama botani yaitu *Helianthus annuus* L termasuk keluarga *Asteraceae*, ketinggiannya bisa mencapai 1-3 meter berdasarkan species dan genus. Bentuk tubuh tanaman memiliki kulit yang tebal dan kokoh arah tumbuhnya mengikuti sinar matahari (Novela, 2017). Beberapa penelitian melaporkan tanaman ini memiliki aktivitas farmakologi seperti antioksidan, antikanker, anti-inflamasi, antihipertensi, pelindung kulit, hipokolesterolemia, analgesik, dan aktivitas antibakteri, antidiabetik dan efek menenangkan pada saraf, otot, dan pembuluh darah. Ini juga digunakan dalam masalah konstipasi, disentri, dan kemih (Shuangshuang, 2017).

Kandungan kimia dalam tanaman ini terdiri dari alkaloid, terpenoid, flavonoid, steroid, tanin dan saponin. Berdasarkan uraian di atas, maka penulis ingin mengkaji tentang efek farmakologi anti kanker pada tanaman bunga matahari (*Helianthus annuus* L) dengan metode kajian literatur dengan harapan bisa menambah data base baru dan sumber pengetahuan informasi untuk peneliti selanjutnya, selain itu untuk menambah wawasan ilmu pengetahuan mengenai tanaman bunga matahari untuk dijadikan pengembangan dan penemuan suatu obat dalam penelitian.

Penelitian ini akan dipaparkan dari beberapa hasil penelitian yang terkait tentang aktivitas antikanker, kriteria yang diikuti untuk pemilihan data dalam tinjauan ini berupa aktivitas sitotoksik secara in vitro pada tanaman bunga matahari bagian ekstrak dan senyawa hasil isolat dari tanaman ini yang mempunyai efek

sitotoksik, selain itu mekanisme antikanker yang meliputi antiproliferasi, apoptosis dan pada kultur sel kanker.

## METODE PENELITIAN

Metode dalam penelitian ini adalah penelitian dengan menggunakan metode studi pustaka atau kajian literatur. Kajian literatur merupakan penelitian dengan cara mengumpulkan data dengan tema tertentu yang diperoleh dari berbagai sumber seperti penelitian, buku, website resmi dan pustaka lain.

Kriteria inklusi pada penelitian ini yaitu jurnal ilmiah terpublikasi dengan waktu yang tak terbatas yang berisi tentang potensi antikanker pada tanaman *Helianthus annuus* L. Sedangkan kriteria eksklusi dalam penelitian ini yaitu jurnal ilmiah baik nasional atau internasional yang diterbitkan dibawah tahun 2010 yang pembahasannya tidak mengarah terhadap aktivitas antikanker pada tanaman *Helianthus annuus* L.

## JALANNYA PENELITIAN

### 1. Tahapan penentuan rumusan masalah

Rumusan masalah merupakan salah satu tahapan yang sangat penting dalam kegiatan penelitian. Pada tahap ini, seorang peneliti mempersempit masalah penelitian dengan menyediakan dua atau lebih pertanyaan penelitian yang hendak ditemukan dalam penelitian. Rumusan masalah ini berfungsi sebagai panduan untuk merencanakan jawaban yang hendak ditemukan dalam penelitian, dengan demikian rumusan masalah dapat dijadikan pedoman, penentu arah atau fokus dari sebuah penelitian.

### 2. Kajian literatur

Tahapan dalam kajian literatur merupakan langkah penting dalam penelitian. Langkah ini antara lain identifikasi senyawa aktif, species tanaman bunga matahari, metode ekstraksi, pelarut dan mekanisme aksi yang berisi informasi yang berhubungan dengan permasalahan penelitian secara sistematis. Data ini meliputi jurnal, abstrak, dan data ilmiah yang relevan. Tujuan utama dari literatur ini adalah untuk melihat apa saja penelitian yang sudah pernah dilakukan dengan masalah yang akan diteliti.

### 3. Penelusuran jurnal

Berdasarkan hasil penelusuran jurnal dengan situs seperti *google scholar*, serta

beberapa data base jurnal seperti, Portalgaruda, Pubmed, Science direct.

Peneliti menemukan 73 jurnal sesuai dengan kata kunci, selanjutnya peneliti melakukan skrining jurnal sebanyak 40 jurnal kemudian jurnal yang diskruining sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi sehingga jurnal yang didapatkan sebanyak 20 jurnal full text yang dilakukan untuk kajian literatur.



**Gambar 1. Diagram alir kajian literatur jurnal**

#### 4. Pengumpulan data

Data adalah sekumpulan informasi yang diperlukan untuk pengambilan keputusan. Data ini perlu disusun dan disimpan dengan menggunakan metode tertentu, pada umumnya data diberi nama sesuai dengan informasi yang tercakup didalamnya. Penelusuran pustaka pada artikel yang dipublikasi peneliti melakukan pencarian jurnal penelitian yang telah

**Tabel 1. Tahapan pengumpulan data berdasarkan aktivitas**

No	Tanaman bunga matahari	Bagian tanaman	Metode ekstraksi	Pelarut yang digunakan	Metode uji sitotoksik	Kultur sel	Hasil/nilai (IC <sub>50</sub> )	Pustaka
----	------------------------	----------------	------------------	------------------------	-----------------------	------------	---------------------------------	---------

**Tabel 2. Tahapan pengumpulan data berdasarkan senyawa aktif**

No	Bagian tanaman	Senyawa aktif	Metode ekstraksi	Metode uji	Pustaka
----	----------------	---------------	------------------	------------	---------

**Tabel 3. Tahapan pengumpulan data berdasarkan mekanisme aksi**

No	Bagian tanaman	Protein yang berperan	Mekanisme aksi	Pustaka
----	----------------	-----------------------	----------------	---------

#### 5. Sintesis Data

Penelitian kajian literatur ini dianalisis dengan menggunakan metode naratif review dengan mengelompokkan data hasil ekstraksi yang sejenis sesuai dengan hasil yang diukur untuk menjawab tujuan, artikel penelitian yang sudah sesuai dengan kriteria inklusi kemudian dikumpulkan dan dibuat ringkasan meliputi nama peneliti, tahun terbit jurnal, negara

dipublikasikan diinternet menggunakan situs seperti *google scholar*, serta beberapa data base jurnal seperti, Portalgaruda, Pubmed, Science direct.

Kata kunci yang tepat dengan menggunakan: uji aktivitas sitotoksik tanaman bunga matahari dan mekanisme antikanker. Jurnal yang sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi pada penelitian selanjutnya diambil dan dianalisis.

Kajian literatur pada penelitian ini menggunakan jurnal ilmiah dengan jangka waktu kurang dari 10 tahun yaitu antara 2010 – 2020 yang bisa diakses secara fulltext. Jenis jurnal yang akan dikaji adalah jurnal dengan penelitian berbahasa Indonesia dan Inggris dengan subjek tanaman bunga matahari *Helianthus annuus L*, penelitian literatur artikel dengan tema potensi obat antikanker pada tanaman bunga matahari. Penelitian ini peneliti menggunakan data sekunder. Penelitian ini peneliti menggunakan data sekunder, dalam penelitian data sekunder peneliti mengumpulkan sebuah jurnal atau artikel ilmiah yang berisi antara lain:

penelitian, judul penelitian, metode penelitian, dan hasil ringkasan. Ringkasan dalam jurnal dibuat tabel dan diurutkan berdasarkan alfabet sesuai dengan jurnal.

Analisis full text jurnal setidaknya harus dibaca dengan teliti dan dicermati. Ringkasan jurnal harus memuat analisis terhadap isi yang terdapat dalam tujuan penelitian dan hasil temuan penelitian. Analisis penelitian ini

menggunakan analisis isi jurnal, kemudian dilakukan ringkasan terhadap isi jurnal yang akan direview, data yang sudah dikumpulkan selanjutnya dicari persamaan dan perbedaannya lalu dilakukan pembahasan untuk menarik kesimpulan.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil penelitian kajian literatur ini berdasarkan 73 jurnal yang memiliki potensi yang relevan yang diseleksi untuk kelayakan dari 73 jurnal tersebut, 40 jurnal berasal dari beberapa data base jurnal elektronik (e – journal) dengan situs seperti *google scholar*, serta beberapa data base jurnal seperti, Portalgaruda, Pubmed, Science direct.

Setelah pemilihan judul dan abstrak sebanyak 53 jurnal dikeluarkan, karena tidak memenuhi kriteria inklusi, selanjutnya 20 jurnal yang diidentifikasi memenuhi kriteria inklusi kemudian 20 jurnal yang diidentifikasi memenuhi kriteria digunakan sebagai data primer untuk penyusunan review penelitian. Kata kunci yang tepat dengan menggunakan: sitotoksik, tanaman bunga matahari dan mekanisme antikanker. Kajian literatur ini dilakukan untuk dengan tujuan untuk mengetahui tanaman bunga matahari (*Helianthus annuus* L) memiliki aktivitas sitotoksik terhadap berbagai kultur sel kanker, kemudian untuk mengetahui kandungan senyawa aktif yang diduga memiliki aktivitas antikanker, dan mekanisme aksi senyawa aktif pada tanaman bunga matahari, dengan tehnik pengumpulan data kemudian diambil dengan cara mengumpulkan data (data collection) kemudian dianalisis menggunakan metode naratif review. Artikel dan jurnal yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diambil kemudian dianalisis, jurnal yang digunakan berbahasa indonesia dan inggris. Kajian literatur ini menggunakan terbitan tahun yang berbeda diakses dalam bentuk full text.

Kultur sel kanker yang diperoleh dalam penelitian ini berupa Sel A549 (sel kanker paru), Sel Caco -2 (sel kanker kolorektal, Sel (RD) Rhabdomyosarcoma (Sel kanker otot rangka), Sel limfosit B ( Sel Raji), Sel A375 sel (melanoma) Sel MDA –AMB 231, sel HCT 116 ( sel kolorektal)Sel T98G (sel otak dan sumsum tulang belakang), Sel HCT 116 (sel kanker kolon) Sel Hela (kanker servix) dan sel

neuroblastoma. Kajian literatur ini disajikan dalam bentuk tabel yang mengarah pada aktivitas kultur sel kanker, kandungan senyawa aktif yang berperan dan mekanisme aksi pada aktivitas sel kanker yang memodulasi ekspresi protein yang diteliti secara in vitro

Hasil Penelitian Kajian Literatur Berdasarkan Nilai Inhibition Concentration (IC<sub>50</sub>)Tabel 4. Hasil Penelitian Kajian Literatur Berdasarkan Nilai *Inhibition Concentration* (IC<sub>50</sub>)

No	Senyawa aktif	Bagian tanaman	Metode pemisahan	Metode isolasi	Pelarut yang digunakan	Media yang digunakan	Metode uji sitotoksik	Kultur sel	Hasil/nilai (IC <sub>50</sub> )	Kontrol positif/kontrol media	Pustaka
1	5-pentildihidrofuran-2(3H)-satu, (Z)-metil 4-(isobutiriloksi) but-3-enoat, dan asam 2-fenilasetat	Daun (Isolat)	-	Spektrometri massa dan kromatografi gas (GC-MS)	n-Hexan dan etil asetat	Roswell Park Memorial Institute (RPMI)	MTT Assay	Sel A549 (sel kanker paru)	Memiliki aktivitas antiproliferasi sebesar 22,14 µg/ml	Etoposid	Shupaphon & predanon (2019)
2	Flavonid	Biji	Sokletasi dan Refluks	-	n- Hexsan	Dulbecco's Modified Eagle Media (DMEM)	MTT Assay	Sel Caco -2 (sel kanker kolorektal)	Memiliki aktivitas kemopreventiv sebesar 100 µg/ml	Kontrol media + sel	Smith <i>et al</i> (2016)
3	asam palimitat, asam linolenat, asam -Linoleat dan asam Stearidonic	Minyak atsiri Biji Bunga Matahari	destilasi	-	n- Hexsan	Roswell Park Memorial Institute (RPMI)	MTT Assay	Sel (RD) Rhabddomysarcoma (Sel kanker otot rangka)	Memiliki aktivitas menghambat proliferasi sel kanker sebesar 166,4 µg/ml	Kontrol media + sel	KH-AI Jumaily R <i>et al</i> (2013)
4	terpinene, terpinolene dan linalool	Minyak atsiri bunga matahari	Hidrodestilasi	-	Air deionisasi	Dulbecco's Modified Eagle Media (DMEM)	MTT Assay	Sel A375 sel (melanoma) Sel MDA –AMB 231, sel HCT 116 ( sel kolorektal) Sel T98G (sel otak dan sumsum tulang belakang)	Memiliki aktivitas proliferasi sel A375, 9MDA- MB231, HCT 116 dan T98G memiliki nilai IC <sub>50</sub> masing masing sebesar 3.02 ; 3.79 ; 3.46 ; 12.82 (µg/ml. )	Cisplatin	Orsomando <i>et al</i> (2016)
5	alkaloid, saponin, flavonoid dan tanin	Ekstrak batang	Maserasi	-	Etanol 96%	Roswell Park Memorial Institute (RPMI)	MTT Assay	Sel HCT 116 (sel kanker kolon)	Menghambat aktivitas 50% proliferasi sebesar 200ppm	-	Nasruddin (2013)
6	alkaloid, saponin, flavonoid dan tanin	Ekstrak batang	Maserasi	-	Etanol 70%	Roswell Park Memorial Institute (RPMI)	MTT Assay	Sel HCT 116 (sel kanker kolon)	Memiliki aktivitas sitotoksik sebesar IC <sub>50</sub> 463.36 ppm	-	Syifa dkk (2013)
7	Flavonoid, sesquiterpen dan lakton	Ekstrak daun	Maserasi	-	Etanol	Roswell Park Memorial Institute (RPMI)	MTT Assay	Sel Hela (kanker servic)	Memiliki aktivitas sitotoksik sebesar IC <sub>50</sub> 377,46 µg/ml.	Cisplatin	Amruloh m. (2013)
8	Lektin	Isolat Biji (Lektin )	-	Kromatografi afinitas	-	Dulbecco's Modified Eagle Media (DMEM)	MTT Assay	Neuroblastoma	Memiliki aktivitas sitotoksik sebesar IC <sub>50</sub> 200 µg/ml.	-	Pinedo et al (2017)

Penelitian tentang aktivitas sitotoksik tanaman bunga matahari (*Helianthus annuus* L) dilakukan dalam kurun waktu tahun yang berbeda. Penelitian sitotoksik berdasarkan nilai inhibitor concentration ( $IC_{50}$ ) pada tabel 6 penelitian terhadap kultur sel kanker paru sel A549 terdapat satu peneliti yaitu Shupaphon & predanon (2019) penelitian penghambatan aktivitas sitotoksik antikanker sel kanker paru dari bagian tanamannya adalah daun (*Helianthus annuus* L) dengan pelarut non polar n-Heksan dan etil asetat adalah sebesar  $IC_{50}$  22,14  $\mu\text{g/ml}$ . Metode pemisahan zat aktif dilakukan dengan menggunakan Spektrometri massa dan kromatografi gas (GC-MS). Senyawa yang didapatkan dari hasil isolasi yaitu 5-pentildihidrofuran-2(3H)-satu, (Z)-metil 4-(isobutiriloksi)but-3-enoat, dan asam 2-fenilasetat. Pelarut non polar adalah pelarut yang tidak polar biasanya digunakan untuk mengekstraksi senyawa yang sukar larut dalam pelarut polar/senyawa non polar seperti halnya isolat-isolat yang didapatkan. Metode uji yang digunakan untuk menentukan viabilitas sel yaitu MTT Assay dengan kontrol positif berupa etoposid. Media yang digunakan dalam uji in vitro adalah roswell park memorial intitute (RPMI).

Penelitian kultur sel kanker kolorektal (sel Caco2) dilakukan oleh tiga peneliti yaitu Smith *et al* 2016, uji aktivitas agen kemopreventif pada kultur sel kanker kolorektal dari biji tanaman *Helianthus annuus* L dengan pelarut non polar n- heksan adalah sebesar  $IC_{50}$  100  $\mu\text{g/ml}$ . Metode pemisahan zat aktif dilakukan dengan menggunakan sokletasi dan refluks. Senyawa yang didapatkan dari hasil ekstraksi yaitu flavonoid dan fenolik. Metode uji yang digunakan untuk menentukan viabilitas sel yaitu MTT Assay. Media yang digunakan dalam uji in vitro adalah Dulbecco's Modified Eagle Media (DMEM). Nasruddin 2013, penghambatan aktivitas proliferasi terhadap kultur sel HCT 116 (sel kanker kolon) dari batang *Helianthus annuus* L dengan pelarut non polar etanol 96% adalah sebesar 50% pada ekstrak air dengan nilai inhibitor concentration  $IC_{50}$  sebesar 200ppm. Metode pemisahan zat aktif dilakukan dengan menggunakan maserasi. Senyawa yang didapatkan dari hasil maserasi

alkaloid, saponin, flavonoid dan tanin . Metode uji yang digunakan untuk menentukan viabilitas sel yaitu MTT Assay. Media yang digunakan dalam uji in vitro adalah roswell park memorial intitute (RPMI). Syifa dkk 2013, aktivitas penghambatan proliferasi terhadap kultur sel HCT 116 (sel kanker kolon) dari batang *Helianthus annuus* L dengan pelarut non polar etanol 70% adalah sebesar  $IC_{50}$  463.36 ppm. Metode pemisahan zat aktif dilakukan dengan menggunakan maserasi. Senyawa yang didapatkan dari hasil maserasi alkaloid, saponin, flavonoid dan tanin. Metode uji yang digunakan untuk menentukan viabilitas sel yaitu MTT Assay. Media yang digunakan dalam uji in vitro adalah roswell park memorial intitute (RPMI) Berdasarkan data tersebut dapat disimpulkan bahwa aktivitas sitotoksik ekstrak etanol 70% mendekati konsentrasi moderat aktif sebagai antikanker.

Penelitian terhadap kultur sel kanker otot rangka (sel RD) dilakukan oleh satu peneliti yaitu Jumaily 2013, aktivitas proliferasi pada kultur sel (RD) Rhabdomyosarcoma (Sel kanker otot rangka) dari minyak atsiri pada tanaman *Helianthus annuus* L dengan pelarut non polar n-heksan adalah sebesar  $IC_{50}$  166,4  $\mu\text{g/ml}$ . Metode pemisahan zat aktif dilakukan dengan menggunakan destilasi. Senyawa yang didapatkan dari hasil destilasi yaitu asam palimitat, asam linolenat, asam -Linoleat dan asam Stearidonic. Metode uji yang digunakan untuk menentukan viabilitas sel yaitu MTT Assay. Media yang digunakan dalam uji in vitro adalah roswell park memorial intitute (RPMI).

Penelitian terhadap kultur sel melanoma (sel A375) kultur sel kanker MDA –AMB 231), kultur sel kanker kolorektal (sel HCT 116) kultur sel kanker Sel T98G sel otak dan sumsum tulang belakang dilakukan oleh satu peneliti yaitu Orsomando *et al* 2016, uji aktivitas penghambatan proliferasi terhadap kultur sel A375 sel (melanoma) Sel MDA –AMB 231, sel HCT 116 (sel kolorektal) Sel T98G (sel otak dan sumsum tulang belakang) dari bunga pada tanaman *Helianthus annuus* L dengan pelarut air deionisasi adalah sebesar  $IC_{50}$  3.02; 3.79; 3.46; 12.82 ( $\mu\text{g/ml}$ ). Metode pemisahan zat aktif dilakukan dengan menggunakan hidrodestilasi. Senyawa yang didapatkan dari hasil

hidrodestilasi terpinene, terpinolene linalool. Metode uji yang digunakan untuk menentukan viabilitas sel yaitu MTT Assay dengan kontrol positif berupa cisplatin. Media yang digunakan dalam uji in vitro adalah Dulbecco's Modified Eagle Media (DMEM).

Penelitian berdasarkan kultur sel kanker serviks (sel Hela) dilakukan oleh satu peneliti yaitu Amrulloh 2013, uji penghambatan aktivitas proliferasi terhadap kultur kanker serviks hela dari daun *Helianthus annuus* L dengan pelarut non polar etanol 96% adalah sebesar  $IC_{50}$  377,46  $\mu$ g/ml. Metode pemisahan zat aktif dilakukan dengan menggunakan maserasi. Senyawa yang didapatkan dari hasil maserasi flavonoid, sesquiterpen lakton. Metode uji yang digunakan untuk menentukan viabilitas sel yaitu MTT Assay. Media yang digunakan dalam uji in vitro adalah Roswell Park Memorial Institute (RPMI).

Penelitian terhadap kultur sel kanker neuroblastoma dilakukan oleh satu peneliti yaitu Pinedo et al 2017, Uji penghambatan aktivitas proliferasi terhadap kultur sel kanker neuroblastoma dari isolat biji *Helianthus annuus* L adalah sebesar  $IC_{50}$  sebesar 200  $\mu$ g/ml. Metode pemisahan zat aktif dilakukan dengan menggunakan kromatografi afinitas. Senyawa yang didapatkan dari hasil kromatografi afinitas Lektin. Lektin adalah protein bioaktif dengan potensi dalam pengobatan kanker. Metode uji yang digunakan untuk menentukan viabilitas sel yaitu MTT Assay Media yang digunakan dalam uji in vitro adalah Dulbecco's Modified Eagle Media (DMEM).

Penelitian terhadap kandungan senyawa aktif yang diduga memiliki aktivitas antikanker pada tanaman bunga matahari *Helianthus annuus* L. Pengobatan secara alami untuk mengurangi resistensi penggunaan obat golongan kemoterapi untuk agen botani dan biologis baru tanaman bunga matahari memiliki aktivitas sitotoksik pada kultur sel kanker, adapun kandungan senyawa yang terdapat pada tanaman yang berperan pada aktivitas sitotoksik dan mekanisme aksi kultur sel kanker diperoleh data data sebagai berikut senyawa 5-

pentildihidrofuran-2(3H)-satu, (Z)-metil 4-(isobutiriloksi) but-3-enoat, dan asam 2-fenilasetat (Shupaphon & Predanon 2019). Flavonoid (Smith et al 2016). Asam palimitat, asam linolenat, asam -Linoleat dan asam Stearidonic, (KH-Al Jumaily R et al 2013). Terpenoid, sesquiterpen dan steroid, (Al-Shukaili & Hossain 2019). Terpinene, terpinolene dan linalool, (Orsomando et al 2016). Alkaloid, glikosida, flavonoid dan terpenoid, (Islam et al 2016). Alkaloid, saponin, flavonoid dan tanin, (Nasruddin 2013). Steroid dan sesquiterpen (Hafidloh 2014). Alkaloid, saponin, flavonoid dan tanin (Syifa dkk 2013). Flavonoid, sesquiterpen dan lakton (Amrulloh M 2013). Lektin (Pinedo et al 2017).

Tanaman bunga matahari terbukti efektifitasnya yang berperan sebagai antikanker aktivitas kandungan senyawanya antara lain senyawa sesquiterpen menggeblok pada jalur persinyalan G2 pada kultur sel kanker serviks, flavonoid memblok degradasi dari protein p53 dari okogen E6 hasil dari proses ini berupa apoptosis. Kandungan senyawa 5-pentildihidrofuran-2(3H)-satu, (Z)-metil 4-(isobutiriloksi) but-3-enoat, dan asam 2-fenilasetat menghambat pada alfa-glukosidase, untuk asam palimitat, asam linolenat, asam -Linoleat dan asam Stearidonic menghambat sel tumor padat dan meningkatkan jumlah sel kelenjar getah bening dan mengurangi proliferasi pada sel kanker pada senyawa terpenoid berperan sebagai apoptosis sel kanker secara terprogram dan menghambat proses proliferasi pada kultur sel kanker. Saponin berperan sebagai penghambatan viabilitas pada kultur sel kanker. Tanin menghambat pertumbuhan pada kultur sel kanker dan Alkaloid mempengaruhi proses proliferasi dan induksi apoptosis.

Berdasarkan kumpulan dari penelitian yang sudah disebutkan bahwa bagian tanaman yang paling banyak dilakukan penelitian yaitu bagian biji tanaman. Nilai sitotoksik yang berperan aktif terdapat pada bagian tanaman yaitu isolat daun dengan nilai  $IC_{50}$  sebesar 22,14  $\mu$ g pada penelitian Shupaphon & Predanon 2019.

## Hasil Penelitian Kajian Literatur Berdasarkan Mekanisme Kerja

Tabel 5. Hasil Penelitian Kajian Literatur Berdasarkan Mekanisme Kerja

No	Senyawa	Protein yang berperan	Mekanisme aksi	Pustaka
1.	Seskuiterpenoid	BCL 2 dan Bax	Menginduksi apoptosis dengan meningkatkan level ekspresi protein Bax, dan menghambat protein Bcl-2	Basu & Maier (2018)
2.	Seskuiterpenoid lacton	Caspase 3	Menginduksi apoptosis dan menghambat proliferasi sel melalui penghambatan NF kB.	Siriwan <i>et al</i> (2011)
3.	Seskuiterpen lakton	Caspase 3	Menginduksi proses apoptosis dan penghambatan NF- KB	Basio <i>et al</i> (2015)
4.	Fenolik dan flavonoid	Caspase 3 dan cox 2	menginduksi proses apoptosis dengan peningkatan aktivitas caspase 3, dan anti inflamasi pada aktivitas cox 2	Smith <i>et al</i> (2016)
5.	Flavonid	-	Menghambat proliferasi sel dan tranformasi sel karsinogenik, senyawa flavonoid mampu menginduksi apoptosis sel PC-3 ( Prostate cancer )	Xu R <i>et al</i> (2013)
6.	Flavon dan Flavanon	cAmp protein kinase dan inhibitor fosfodiesterase	Mempengaruhi proliferasi seluler dan viabilitas pada sel HT29 ( <i>cancer colon</i> )	Agulloa <i>et al</i> (1996)
7.	Terpenoid dehydrothysiferol	-	Mempengaruhi jalur apoptosis terhadap siklus sel pada fase G1, fase S, dan fase G2 / M	Pec M <i>et al</i> (2003)
8.	Saponin dan steroid	Caspase , Bax, Bcl 2	Menginduksi apoptosis sel HT29 dan HCT 116 melalui penurunan regulasi Bcl 2 dan mempengaruhi protein caspase 9	Yao M <i>et al</i> (2020)

Penelitian dengan mekanisme aksi yang diperantarai oleh protein BCL2 dan Bax dilakukan oleh dua peneliti Basu & Maier 2018, senyawa aktif yang berperan dalam penelitian adalah Seskuiterpenoid. Protein yang digunakan dalam penelitian yaitu BCL 2 dan Bax selanjutnya mekanisme aksi yang berperan berupa menginduksi jalur apoptosis dengan meningkatkan level ekspresi protein Bax, dan menghambat protein Bcl-2. Yao M *et al* 2020, senyawa aktif yang berperan dalam penelitian adalah Saponin dan steroid. Selanjutnya protein yang berperan dalam penelitian yaitu Caspase , Bax, Bcl 2 sehingga mempengaruhi mekanisme aksi yaitu Menginduksi apoptosis sel HT29 dan HCT 116 melalui penurunan regulasi Bcl 2 dan mempengaruhi protein caspase 9.

Penelitian dengan mekanisme aksi yang diperantarai oleh protein caspase dilakukan oleh tiga peneliti yaitu Siriwan *et al* 2011, senyawa aktif yang berperan dalam penelitian adalah seskuiterpen lacton selanjutnya protein yang digunakan dalam penelitian yaitu caspase 3 kemudian mekanisme aksi yang dihasilkan oleh protein caspase 3 dapat menginduksi apoptosis dan menghambat proliferasi sel melalui jalur persinyalan melalui penghambatan NF kB. Basio *et al* 2015, senyawa aktif yang berperan dalam

penelitian adalah seskuiterpen lacton selanjutnya protein yang digunakan dalam penelitian yaitu caspase 3. Kemudian mekanisme aksi yang dihasilkan oleh protein caspase 3 dapat menginduksi apoptosis melalui jalur persinyalan melalui penghambatan NF kB. Smith *et al* 2016, senyawa aktif yang berperan dalam penelitian adalah Fenolik dan flavonoid selanjutnya protein yang digunakan yaitu Caspase 3 dan cox 2, sehingga mekanisme yang dihasilkan mempengaruhi penginduksi pada proses apoptosis dengan peningkatan aktivitas caspase 3, dan anti inflamasi pada aktivitas cox 2.

Penelitian dengan mekanisme aksi yang diperantarai oleh protein cAmp protein kinase dan inhibitor fosfodiesterase dilakukan oleh satu peneliti yaitu Senyawa aktif yang berperan dalam penelitian adalah Flavon dan Flavanon. Selanjutnya protein yang berperan dalam mekanisme aksi yaitu cAmp protein kinase dan inhibitor fosfodiesterase sehingga mempengaruhi Mempengaruhi proliferasi seluler dan viabilitas pada sel HT29 (*cancer colon*).

Berdasarkan uraian diatas mengenai mekanisme aksi yang berpengaruh apoptosis pada sel kanker Xu R *et al* 2013, senyawa aktif yang berperan dalam penelitian adalah flavonoid dengan adanya senyawa tersebut mekanime aksi

yang dihasilkan terhadap penelitian mempengaruhi penghambatan proliferasi sel dan transformasi sel karsinogenik, senyawa flavonoid mampu menginduksi apoptosis sel PC-3. Pec M et al 2003, senyawa aktif yang berperan dalam penelitian adalah Terpenoid dehydrothysiferol selanjutnya mekanisme aksi yang mempengaruhi dalam penelitian ini berupa berpengaruh pada jalur apoptosis terhadap siklus sel pada fase G1, fase S, dan fase G2 / M.

## KESIMPULAN

Pertama, berdasarkan kajian literatur tanaman bunga matahari kultur sel yang berperan pada tanaman bunga matahari (*Helianthus annuus* L) Sel A549 (sel kanker paru), sel Caco -2 (sel kanker kolorektal), sel (RD) Rhabdomyosarcoma (Sel kanker otot rangka), sel A375 sel (melanoma) sel MDA –AMB 231, sel HCT 116 (sel kolorektal) sel T98G (sel otak dan sumsum tulang belakang) sel Hela (kanker serviks), Neuroblastoma.

Kedua, kandungan senyawa aktif yang diduga memiliki aktivitas antikanker pada tanaman bunga matahari (*Helianthus annuus* L) adalah 5-pentildihidrofuran-2(3H)-satu, (Z)-metil 4-(isobutiriloksi) but-3-enoat, dan asam 2-fenilasetat, Flavonid, asam palimitat, asam linolenat, asam -Linoleat dan asam Stearidonic, Terpenoid, sesquiterpen dan steroid, asam palimitat, asam linolenat, asam -Linoleat dan asam Stearidonic, terpinene, terpinolene dan linalool alkaloid, glikosida, flavonid dan terpenoid, saponin, flavonoid dan tanin, steroid dan sesquiterpen, saponin, flavonoid dan tanin, flavonoid, sesquiterpen dan lakton dan Lektin.

Ketiga, mekanisme aksi senyawa aktif pada tanaman bunga matahari (*Helianthus annuus* L) Menghambat apoptosis, induksi metastasis, proliferasi sel, transformasi sel, invasi, metastasis, viabilitas sel, mempengaruhi jalur apoptosis terhadap siklus sel pada fase G1, fase S, dan fase G2 / M.

## UCAPAN TERIMAKASIH

Terimakasih penulis ucapkan kepada fakultas S2 Farmasi universitas setia budi yang sudah memfasilitasi penelitian kajian literatur ini sehingga penelitian sudah selesai.

## DAFTAR PUSTAKA

- Agulloa *et al.* 1996. Comparative effects of flavonoids on the growth, viability and metabolism of a colonic adenocarcinoma cell line (HT29 cells). *Cancer letter* 105 : 61 – 70 .
- Amirulloh M.F. 2018. Uji Aktivitas Ekstrak Etanol 96% Daun Bunga Matahari (*Helianthus Annus* L) Terhadap Apoptosis , Siklus Sel, Dan Ekspresi P53 Pada Sel Kanker Serviks Hela. Univesitas islam negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Fakultas kedokteran dan ilmu kesehatan.
- Basio *et al.* 2015. Cytotoxic and apoptotic effects of leptocarpin, a plant-derived sesquiterpene lactone, on human cancer cell lines. *Chemico-Biological Interactions*. 415- 421. 242
- Basu & Maier. 2018. Phytoestrogens and breast cancer: In vitro anticancer activities of isoflavones, lignans, coumestans, stilbenes and their analogs and derivatives. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 107:1648- 1666.
- Haryanti S & Widyastuti Y. 2017. Aktivitas Sitotoksik Pada Sel MCF-7 dari Tumbuhan Indonesia untuk Pengobatan Tradisional Kanker Payudara. *Media Litbangkes* 27(4) :247 – 254
- Kementrian Kesehatan Republik Indonesia, 2014. *Profil Kesehatan Indonesia 2014*, <http://www.depkes.go.id/folder/view/01/structure-publikasi-data-pusat-data-dan-informasi.html>.
- KH-AI Jumaily R *et al.* 2013. Anticancer Activity of Sunflower (*Helianthus annuus* L.) Seeds oil against cell lines. *Iraqi journal of science* 1003 – 1009.
- Nasarudin. 2013. Potensi Sitotoksik Ekstrak Batang Bunga Matahari (*Helianthus Annuus* L.) Terhadap Sel Kanker Kolon Hct 116. Institut pertanian bogor. Departemen

Biokimia Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam

- Orsomando. 2016. Mexican sunflower (*Tithonia diversifolia*, Asteraceae) volatile oil as a selective inhibitor of *Staphylococcus aureus* nicotinate mononucleotide adenyltransferase (NadD). *Industrial Crops and Products* 85:181-189
- Pec M, *et al.* 2003. Induction of apoptosis in estrogen dependent and independent breast cancer cells by the marine terpenoid dehydrothysiferol. *Biochemical Pharmacology* 65:1451–1461.
- Pinedo, *et al.* 2017. Anti-neuroblastoma properties of a recombinant sunflower lectin. *International Journal of Molecular Sciences* 18:92
- Shupaphon & predanon. 2019. Evaluation of in vitro alpha-glucosidase inhibitory, antimicrobial, and cytotoxic activities of secondary metabolites from the endophytic fungus, *Nigrospora sphaerica*, isolated from *Helianthus annuus*. *Annals of Microbiology* 69:1397–1406.
- Siriawan *et al.* 2011. Effect of epoxides and  $\alpha$ -methylene- $\gamma$ -lactone skeleton of sesquiterpenes from yacon (*Smallanthus sonchifolius*) leaves on caspase-dependent apoptosis and NF- $\kappa$ B inhibition in human cervical cancer cells. *Fitoterapia* 82(7):1093-1101
- Smith *et al.* 2016. Chemopreventive potential of sunflower seeds in a human colon cancer cell line. *International Journal of Cancer Research* 12:40-50.
- Syifa *et al.* 2013. Pesona Eksotika Batang Bunga Matahari (*Helianthus Annuus L.*) Sebagai Antikanker Kolon Dan Uji Sitotoksik. Institut Pertanian Bogor Bogor.
- WHO. 2016. Cancer. Diakses pada Oktober 2019, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>.
- Xu R *et al.* 2013. Inhibition effects and induction of apoptosis of flavonoids on the prostate cancer cell line PC-3 in vitro. *Food Chemistry* 138(1):48-53
- Yao M *et al.* 2020. PP9, a steroidal saponin, induces G2/M arrest and apoptosis in human colorectal cancer cells by inhibiting the PI3K/Akt/GSK3 $\beta$  pathway. *Chemico-Biological Interactions* 331.

## REVIEW ARTIKEL: FORMULASI DAUN JERUK PURUT DAN SERAI SEBAGAI TABLET ANTIFEEDANT

Abdul David Pongsapan<sup>1)\*</sup> Annisa Khoirotnun Hisan<sup>1)</sup> Deshanda Kurniawan Prayoga<sup>1)</sup> Salfa  
Efata Glory Rambi<sup>1)</sup> Hosea Jaya Edy<sup>1)</sup>

<sup>1</sup> Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sam Ratulangi,  
Manado, Indonesia

\*Penulis Korespondensi: nandel.afah.rito05@gmail.com

### ABSTRACT

Rice stored in warehouses is susceptible to pests such as rice lice (*Sitophilus oryzae*) familia Curculionidae which crushes rice grains and reduces rice quality. As a vegetable insecticide with an antifeedant effect, the essential oils found in lime leaves and lemongrass contain citronellol and citronella which are capable of repelling insects. Citrus leaf antifeedant can repel subterranean termites (*Coptotermes sp.*) with the highest levels at concentrations of 20% and 25% in the test time of less than 5 days. While lemongrass is able to control several pests, including *Helicoverpa armigera*, *Plutella xylostella*, *Aedes mosquitoes* (*Anopheles* and *Culex*), *Dasynus piperis* (pepper sucking pest), *Helopeltis antonii* (cocoa pod sucking pest), *Noorda albizonalis* (mango fruit borer), fruit flies, and mealybugs on papaya leaves. Citrus leaves and lemongrass are combined in tablets. The concentration of kaffir lime leaf essential oil made at 4 ml/g, 8 ml/g, 12 ml/g, and 16 ml/g significantly affected the amount of *S. oryzae* present. The highest concentration resulted in fewer *S. oryzae* imago. The Index lasts on a 3-hour timeframe. The Repellent Index decreased after 24 hours.

Keywords: *Sitophilus oryzae*, leam leaves, lemongrass, antifeedant, essential oil, repellent

### ABSTRAK

Penyimpanan padi didalam gudang rentan terhadap serangan hama seperti kutu beras (*Sitophilus oryzae*) yang menyebabkan kualitas beras buruk karena remuknya butiran beras. Sebagai insektisida nabati yang berefek *antifeedant*, minyak atsiri yang terdapat pada daun jeruk serta serai memiliki kandungan *sitronellol* dan *citronella* yang bersifat *repellent* terhadap serangga. Aktifitas *antifeedant* daun jeruk dapat menolak rayap tanah (*Coptotermes sp.*) paling tinggi pada konsentrasi 20% dan 25% dalam waktu uji selama kurang dari 5 hari. Serai mampu mengendalikan beberapa hama, diantaranya *Helicoverpa armigera*, *Plutella xylostella*, nyamuk *Aedes* (*Anopheles* dan *Culex*), *Dasynus piperis* (hama penghisap buah lada), *Helopeltis antonii* (hama penghisap buah kakao), *Noorda albizonalis* (hama penggerek buah mangga), lalat buah, dan kutu putih pada daun papaya. Perpaduan daun jeruk dan serai dibuat dalam sediaan tablet yang berfungsi sebagai *antifeedant* kutu beras karena mengandung senyawa *citronella* dan *geraniol*. Konsentrasi minyak atsiri daun jeruk purut dibuat 4 ml/g, 8 ml/g, 12 ml/g, dan 16 ml/g yang berpengaruh nyata terhadap mortalitas *S. oryzae*. *Indeks Repellent* bertahan pada rentang waktu 3 jam dan setelah waktu 24 jam, *Indeks Repellent* menurun.

Kata kunci: *Sitophilus oryzae*, daun jeruk, serai, antifeedant, minyak atsiri, repellent

## Pendahuluan

Indonesia merupakan negara pengonsumsi beras terbesar di dunia. Indonesia mengalami peningkatan dalam memproduksi padi pada tahun 2020 (Baheramsyah, 2021), Berdasarkan Data (Badan Pusat Statistik, 2020), luas panen di Indonesia pada tahun 2019 sebesar 10,66 juta hektar dengan hasil panen sebesar 54.65 juta ton. Jika dikonversikan menjadi beras, maka untuk jumlah produksi beras pada tahun 2019 mencapai 31,33 juta ton. Padi yang diproduksi dalam jumlah yang besar akan disimpan di dalam gudang sehingga memungkinkan resiko untuk mendapatkan gangguan dari hama.

Kutu beras (*S. oryzae*) yang termasuk dalam familia Curculionidae dari genus *Sitophilus* merupakan salah satu hama pengganggu hasil panen. Dampak dari beras yang terkena serangan hama ini adalah remuknya butiran beras menjadi seperti tepung, sehingga kualitasnya menurun (Sakul *et al.*, 2012).

Pestisida berbahan kimia umumnya digunakan untuk pengendalian hama kutu beras (*S. oryzae*). Pencemaran lingkungan dan menurunnya mutu suatu produk merupakan contoh dampak negatif dari penggunaan pestisida berbahan kimia. Untuk meminimalisir hal-hal tersebut dibutuhkan pengganti pestisida kimia dengan pestisida nabati yang terbuat dari tumbuhan (Soenandar, Aeni dan Raharjo, 2010).

Jeruk Purut (*Citrus hystrix*) merupakan tanaman yang banyak terdapat di Indonesia. Minyak atsiri daun jeruk purut dapat digunakan sebagai pestisida nabati. Senyawa *citronellol* dalam minyak atsiri termasuk senyawa yang bersifat *repellent* terhadap serangga (Santya and Hendri, 2013). Tanaman serai (*Cymbopogon nardus*) memiliki kandungan minyak atsiri yang terdiri atas sitral, sitronela, geraniol, mirsenal, nerol, farnesol, metil haptanol dan dipentena. Kandungan minyak atsiri bekerja secara racun kontak dan racun sistemik (Lestari, 2020)

## Metode Penelitian

Metode yang digunakan yaitu *review artikel* atau studi pustaka yang diawali dengan penelusuran artikel/jurnal publikasi pada *Google Scholar*, *Researchgate*, *Elsevier* dan sumber penelusuran lainnya. Penyusunan *review artikel* berdasarkan hasil penelitian yang berasal dari jurnal maupun artikel ilmiah dengan tetapan tahun terbit jurnal sepuluh tahun terakhir diberbagai jenis *database* baik luar maupun dalam negeri. Sedangkan informasi terkait data diakses melalui laman bps.go.id. Pencarian jurnal dilakukan melalui google menggunakan kata kunci; *Sitophilus oryzae*, daun jeruk, serai, *antifeedant*, minyak atsiri, *repellent*. Data yang didapat kemudian dikumpulkan, diolah lalu diinterpretasi dengan baik sesuai dengan judul PKM yang akan dilakukan sehingga terbentuk suatu *review artikel* yang dapat memberikan informasi tentang formulasi daun jeruk purut dan serai dalam bentuk tablet yang terdapat kandungan *antifeedant* untuk mengatasi permasalahan beras akibat kutu beras.

## Hasil dan Pembahasan

### Kandungan Kimia daun jeruk purut dan serai serta pemanfaatannya

Hasil uji fitokimia ekstrak alkohol 96% daun jeruk purut positif mengandung alkaloid, flavonoid dan monoterpenoid serta sesquiterpenoid sebagai penyusun minyak atsiri (Hanina and Baringbing, 2020). Flavonoid berfungsi mengganggu respirasi dan menyebabkan penurunan fungsi oksigen menyebabkan segala gangguan saraf dan gangguan spirakel yang berakhir pada kematian pada serangga (Ginting, 2012), alkaloid menghambat sintesis protein sel (Putri, 2017), monoterpenoid serta sesquiterpenoid penyusun minyak atsiri yang menghalangi proses difusi masuknya oksigen kedalam tubuh.

Penetapan kadar flavonoid total pada ekstrak daun jeruk purut dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis. Diperoleh Panjang gelombang maksimum kuersetin yaitu 510 nm, dengan hasil kadar flavonoid total ekstrak daun jeruk sebesar 0,687% b/b (Yanuary, 2021).

Hasil skrining senyawa daun jeruk purut dengan menggunakan metode *Gas Chromatography-Mass Spectroscopy* (GCMS), dilaporkan mengandung kandungan minyak atsiri daun jeruk purut yang berupa *citronella*, *Beta-sitronellol*, *Linalool L.*, *2,6-oktadiene*, *6-7-Epoksi-3,7-dimetilkotanal*, dan *(-)-isopulegol* (Lestari, Jayuska and Indrayani, 2015).

Daun serai sangat banyak mengandung senyawa kimia yang berguna untuk tanaman itu sendiri dan sebagai bahan zat aktif obat-obatan. Fraksi etanol 96% berdasarkan skrining fitokimia dilaporkan mengandung alkaloid, terpenoid, dan tanin yang bersifat antifungal. Fraksi etanol serai merah dilaporkan positif mengandung metabolit sekunder saponin, tanin, kuinon dan steroid serta fraksi metanol serai juga dilaporkan mengandung senyawa saponin, tanin, triterpenoid (Saragih, 2016; Afrina, Nasution and Rahmania, 2018; Utami, 2018)

Penetapan kadar flavonoid total pada ekstrak daun serai telah dilakukan dan dilaporkan rata-rata kandungan flavonoid total yakni 0,02866 g QE/100 g ekstrak dengan kadar flavonoid 2,866%. Skrining kandungan kimia minyak atsiri daun serai berdasarkan metode GC-MS telah dilaporkan dan terdapat 34 kandungan kimia. Hasil interpretasi yang diidentifikasi sebanyak 8 senyawa berdasarkan *Standart Library Whilley* dan NIST (>1%) yaitu *2,4-pentenediol*,  *$\alpha$ -Pinen*, *2- $\beta$ -Pinen*, *Delta 3-Carene*, *1-Limonene*, *Citronella*,  *$\beta$ -Citronellol*, dan *Geraniol*. Beberapa senyawa kimia seperti  *$\alpha$ -Pinen*, *Geraniol*, dan *1-Limonene* diduga dapat berpotensi sebagai antikanker dan senyawa *citronella* berpotensi sebagai *agent repellent* sehingga dapat digunakan untuk menghalau serangga (Nura, 2017; Nuryadin *et al.*, 2018).

#### **Formulasi dan Pengujian Aktifitas Tablet Antifeedant**

Minyak atsiri daun jeruk purut dan serai telah diformulasikan dalam bentuk sediaan tablet untuk mengetahui efektivitas minyak atsiri daun jeruk purut dan serai sebagai *repellent* terhadap hama kutu beras (*S. oryzae*). Konsentrasi minyak atsiri daun

jeruk purut yang diaplikasikan ialah 4 ml/g, 8 ml/g, 12 ml/g, dan 16 ml/g berpengaruh nyata terhadap jumlah *S. oryzae* yang hadir. Pemberian minyak atsiri daun jeruk purut dengan perlakuan 16 ml/g menghasilkan imago *S. oryzae* lebih sedikit dibandingkan perlakuan 4 ml/g, 8 ml/g, dan 12 ml/g. Hal ini dilihat dari jumlah imago *S. oryzae* pada perlakuan 8 ml/g yaitu sebanyak 0,67 ekor (Yanuarty, 2021).

Minyak atsiri daun jeruk purut memberikan *Indeks Repellent* pada saat rentang waktu 3 jam. Penggunaan minyak atsiri daun jeruk purut pada saat rentang waktu 24 jam menghasilkan penurunan *Indeks Repellent* dan semakin tinggi konsentrasi minyak atsiri daun jeruk purut pada tablet maka jumlah *S. oryzae* dewasa keturunan pertama semakin sedikit (Fajarwati, Himawan and Astuti, 2015).

Daun serai yang diformulasikan dalam bentuk serbuk juga telah dilakukan pengujian mortalitas terhadap *S. oryzae*. Penelitian yang dilakukan untuk melihat kemampuan dan keefektifan insektisida nabati dalam membunuh kutu beras dengan pengamatan selama 7, 14, dan 21 hari. Pengamatan hari ke 7, 14, dan 21 diperoleh persentasi mortalitas *S. oryzae* untuk daun serai yakni 21%, 22%, dan 23%. Dengan demikian, dapat diketahui bahwa daun serai efektif untuk membunuh *S. oryzae* dengan jumlah persentasi mortalitas 66%. Insektisida nabati memiliki kemampuan terhadap mortalitas kutu beras dan efektif jika jumlah total persentase mortalitas sama atau melebihi 50% (Isnaini, Pane and Wiridianti, 2015).

Insektisida nabati lainnya juga telah diformulasikan menjadi tablet *antifeedant* yaitu minyak mimba. Minyak mimba digunakan sebagai zat aktif kemudian diemulsikan menggunakan tween 80 dan dicampur dengan talk kemudian dicetak menggunakan alat cetak tablet. Diperoleh mortalitas imago *R. dominica* akibat aplikasi fumigan tablet berbasis minyak mimba sebesar 97,92% dengan waktu yang dibutuhkan fumigan tablet berbasis minyak mimba untuk mematikan imago *R. dominica* sebanyak 50% adalah 75,4 jam (Damayanti, Himawan and Astuti, 2013).

Kandungan minyak atsiri pada daun jeruk serta daun serai dimanfaatkan sebagai *antifeedant* yang dapat membuat nafsu makan serangga berkurang. Minyak atsiri juga bersifat toksik karena mengandung gugus fungsi hidroksil (-OH) dan karbonil. Senyawa tersebut akan mendenaturasi dan menginaktifkan protein seperti enzim. Oleh karena itu, dinding sel akan mengalami kerusakan, terganggunya transport ion-ion organik penting yang akan masuk, mempengaruhi mekanisme tubuh larva yang pada akhirnya dapat menyebabkan kematian (Nura, 2017). Untuk memudahkan penggunaan kandungan minyak atsiri pada daun jeruk serta daun serai, maka dibuat sediaan insektisida nabati salah satunya, dalam bentuk tablet.

Efek *antifeedant* insektisida nabati dari minyak jeruk yakni memiliki aktivitas penolak rayap tanah (*Coptotermes sp.*) paling tinggi pada konsentrasi 20% dan 25% dalam waktu uji selama kurang dari 5 hari. Hal ini dikarenakan adanya kandungan sitronelal yang terdapat di dalam minyak atsiri kulit jeruk (*C. hystrix*) sebesar 14,18% (Noverita, Jayuska and Alimuddin, 2014). Insektisida nabati minyak serai dapat mengendalikan beberapa hama, diantaranya (*Helicoverpa armigera*) lalat buah (Istianto, 2009), hama penghisap buah lada, *Dasyneus piperis* (Laba, 2016), hama penghisap buah kakao, *Helopeltis antonii* (Nurmansyah, 2016), hama penggerek buah mangga, *Noorda albizonalis* dan *Plutella xylostella* (Zahro, Himawan and Mudjiono, 2016). Penelitian (Kongkaew *et al.*, 2011) minyak serai juga bersifat *repellent* terhadap nyamuk *Aedes*, (*Anopheles* dan *Culex*).

Insektisida nabati minyak serai memiliki pengaruh terhadap kematian serangga *S. oryzae* dengan rata-rata tertinggi, yakni 4,2 selama pengamatan seminggu diikuti oleh minyak daun jeruk dengan rata-rata 3,2 dan selama 2 minggu mengalami kenaikan dua kali lipat. Rata-rata persentase kematian *Artemia salina* mencapai 50% pada konsentrasi minyak atsiri serai 500 µg/ml dengan nilai LC<sub>50</sub> sebesar 323.59 µg/ml. Dengan demikian minyak atsiri serai diduga mempunyai potensi toksisitas terhadap larva dan

kandidat obat anti kanker (Nura, 2017). Daun pepaya yang disemprot dengan minyak serai dengan konsentrasi 0,5 mL/L dan 1 mL/L sama sekali tidak disukai oleh kutu putih pada 1 jam pertama. Daun tersebut baru mulai disukai 1-2 ekor kutu putih setelah 2-4 jam. Sementara itu, daun pepaya yang diaplikasikan dengan minyak serai dengan konsentrasi 2 mL/L sama sekali tidak disukai oleh kutu putih sejak awal sampai 4 jam setelah aplikasi. minyak serai sebanyak 2 mL/L memberikan persentase repelensi mencapai 97 % (Octriana and Istianto, 2021).

### Kesimpulan

Berdasarkan uraian studi literatur diatas dapat disimpulkan bahwa daun jeruk purut dan daun serai memiliki banyak senyawa kimia yang bermanfaat sebagai *agent repellent*. Berdasarkan skrining senyawa kimia, daun jeruk purut dan serai mengandung senyawa *citronella* dan *geraniol* yang berfungsi sebagai senyawa *antifeedant* sehingga dapat digunakan sebagai insektisida nabati untuk berbagai hama termasuk kutu beras. Minyak atsiri daun jeruk purut dan serai juga telah berhasil diformulasikan menjadi sediaan farmasi yakni tablet *antifeedant* dan terbukti memiliki efek membunuh kutu beras dengan efektivitas diatas 50% berdasarkan uji mortalitas kutu beras.

### Daftar Pustaka

- Afrina, Nasution, A. I. and Rahmania, N. 2018. Konsentrasi Hambat Dan Bunuh Minimum Ekstrak Serai (*Cymbopogon Citratus*) Terhadap *Candida Albicans*. *Cakradonya Dental Journal*, 9(1), Pp. 55–61.
- Badan Pusat Statistik. 2020. *Luas Panen Dan Produksi Padi Di Indonesia 2019*. Badan Pusat Statistik Indonesia.
- Baheramsyah. 2021. *Indonesia Peringkat Ketiga Penghasil Beras Terbesar Di Dunia*, Infopublik. URL:<https://infopublik.id/kategori/nasional-ekonomi-bisnis/521429/indonesia-peringkat-ketiga-penghasil-beras-terbesar-di-dunia>.
- Damayanti, R. R., Himawan, T. dan Astuti,

- L. P. 2013 Penghambatan Reproduksi Rhyzopertha Dominica F. (Coleoptera: Bostrichidae) Menggunakan Fumigan Tablet Berbasis Minyak Mimba. 1(September), Pp. 17–26.
- Fajarwati, D., Himawan, T. dan Astuti, L. P. 2015. Uji Repelensi Dari Ekstrak Daun Jeruk Purut (Cytrus Hystrix) Terhadap Hama Beras Sitophilus Oryzae Linnaeus (Coleoptera: Curculionidae). *Jurnal Htp*, 3(1), Pp. 102–108.
- Ginting, B. 2012. Antifungal Activity Of Essential Oils Some Plants In Aceh Province Against Candida Albican. *Jurnal Natural Unsyiah*. 12(2), P. 115218.
- Hanina, H. dan Baringbing, S. M. 2020. Efektivitas Ekstrak Daun Jeruk Purut (Citrus Hystrix) Sebagai Insektisida Alami Terhadap Kecoak Amerika (Periplaneta Americana) Dengan Metode Semprot. *Jambi Medical Journal 'Jurnal Kedokteran Dan Kesehatan'*. 8(1), Pp. 8–14.
- Isnaini, M., Pane, E. R. dan Wiridianti, S. 2015. Pengujian Beberapa Jenis Insektisida Nabati Terhadap Kutu Beras (Sitophilus Oryzae L). *Jurnal Biota*, 1(1). Pp. 1–8.
- Istianto. 2009. Pemanfaatan Minyak Atsiri, Alternatif Teknologi Pengendalian Organisme Pengganggu Tanaman Buah. *Iptek Hortikultura*. (5). Pp. 34–38.
- Kongkaew, C. Sakunrag, I. Chaiyakunapruk, S. dan Tawatsin, A. 2011. Effectiveness Of Citronella Preparations In Preventing Mosquito Bites: Systematic Review Of Controlled Laboratory Experimental Studies. *Tropical Medicine And International Health*. 16(7), Pp. 802–810.
- Laba, I. W. 2016. Efektivitas Insektisida Minyak Serai Wangi Dan Cengkeh Terhadap Hama Pengisap Buah Lada (Dasynus Piperis China). *Buletin Penelitian Tanaman Rempah Dan Obat*, 24(1). Pp. 26–34.
- Lestari, N. 2020. Uji Beberapa Konsentrasi Tepung Daun Serai (Cymbopogon Citratus (Dc.) Stapf.) Terhadap Mortalitas Hama Kutu Beras (Sitophilus Oryzae L.). [Skripsi]. Fakultas Pertanian dan Peternakan UIN SUSKA. Riau.
- Lestari, S., Jayuska, A. dan Indrayani, Y. 2015. Bioaktivitas Minyak Atsiri Daun Jeruk Purut (Citrus Hystrix) Terhadap Rayap Tanah (Coptotermes Sp.). *Jkk*, 4(4), Pp. 83–88.
- Noverita, Jayuska, A. dan Alimuddin, A. H. 2014. Uji Aktivitas Antirayap Minyak Atsiri Kulit Jeruk Purut (Cytrus Hystrix D.C). *Jurnal Kimia Khatulistiwa*, 3(2), Pp. 19–22.
- Nura, A. 2017. Uji Toksisitas Minyak Atsiri Serai Wangi (Cymbopogon Nardus L. Rendle) dengan Metode Brine Shrimp Lethality Test (Bslt). [Skripsi] Pp. 7–37. FMIPA USU. Medan.
- Nurmansyah, N. 2016. Pengaruh Interval Aplikasi Dan Waktu Penyemprotan Pestisida Nabati Seraiwangi Terhadap Hama Helopeltis Antonii Pada Tanaman Kakao. *Buletin Penelitian Tanaman Rempah Dan Obat*, 25(1), P. 53.
- Nuryadin, Y. Naid, T. Dahlia, S. dan Dali, S. 2018. Kadar Flavonoid Total Ekstrak Etanol Daun Serai Dapur Dan Daun Alang-Alang Menggunakan Spektrofotometri UV-VIS. *Jurnal Kesehatan*, 1(4), Pp. 337–345.
- Octriana, L. dan Istianto, M. 2021. Efektivitas Minyak Sereh Wangi Dalam Mengendalikan Kutu Putih Pepaya Paracoccus Marginatus L. *Jurnal Budidaya Pertanian*, 17(1), Pp. 15–22. Doi: 10.30598/Jbdp.2021.17.1.15.
- Putri, E. S. 2017. Efektivitas Daun Citrus Hystrix Dan Daun Syzygium Polyanthum Sebagai Zat Penolak Alami Periplaneta Americana. *Universitas Negeri Semarang*, 1(1), Pp. 1–7.
- Sakul, E. H. Manoppo, S Taroreh, D. Gerungan, R. dan Gugule, S. 2012. Pengendalian Hama Kumbang Logong (Sitophylus Oryzae L.) Dengan Menggunakan Ekstrak Biji

- Pangi (Pangium Edule Reinw.).  
*Eugenia*, 18(3).
- Santya, R. N. R. E. dan Hendri, J. 2013. Daya Protekasi Ekstrak Kulit Jeruk Purut (*Citrus Hystrix*) Terhadap Nyamuk Demam Berdarah. *Aspirator*, 5(2)(2), Pp. 41–44.
- Saragih, F. M. 2016. Ekstrak Minyak Atsiri Serai [*Cymbopogon Citratus* (Dc.) Stapf] Sebagai Anti Bakteri Dalam Hand Sanitizer. *Journal Universitas Atma Jaya*, Pp. 1–36.
- Soenandar, M., Aeni, M. And Raharjo, A. 2010. Petunjuk Praktis Membuat Pestisida Organik'. Agromedia Pustaka.
- Utami, T. S. R. 2018. *Uji Efektivitas Ekstrak Etanol ( Cymbopogon Nardus ( L ) Rendle ) Dalam Membasmi Larva Aedes Aegypti*.
- Yanuary, R. 2021. Uji Aktivitas Antioksidan Daun Jeruk Nipis (*Citrus Aurantifolia*) Secara Spektrofotometri Uv-Vis. *Jurnal Farmasindo Politeknik Indonusa Surakarta*, Vol. 5, Pp. 53–56.
- Zahro, F. A., Himawan, T. dan Mudjiono, G. 2016. Uji Bioaktivitas Ekstrak Daun Serai Wangi (*Cymbopogon Nardus L. Rendle*) Terhadap *Plutella Xylostella* Linnaeus. *Jurnal Hpt*, 4(2), Pp. 85–92.

## Uji Sitotoksik Ekstrak Daun Murbei (*Morus Alba L*) Terhadap Sel Kanker Mcf-7 Dan Selektifitasnya

Lukman<sup>1\*</sup>, Marwati<sup>2)</sup>, Suwahyuni Mus<sup>3)</sup>, Reny Syahrani<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> Bagian Kimia Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar, Jl. Perintis Kemerdekaan KM 13,7, Makassar, Sulawesi Selatan

<sup>2)</sup> Bagian Biologi Farmasi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar, Jl. Perintis Kemerdekaan KM 13,7, Makassar, Sulawesi Selatan

<sup>3)</sup> Bagian Farmakologi, Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Makassar, Jl. Perintis Kemerdekaan KM 13,7, Makassar, Sulawesi Selatan

Email : [Lukman\\_m01@yahoo.co.id](mailto:Lukman_m01@yahoo.co.id)

### ABSTRACT

Mulberry, *Morus alba L.*, is traditionally used to treat various diseases such as bacterial, fungal, and protozoal. In addition, the society in South Sulawesi uses mulberry leaves as an anti-cancer. The present study aimed to investigate the cytotoxic effect of mulberry leaf extract on breast cancer cells MCF-7 and their selectivity against Vero normal cells. The dried mulberry leaves were extracted by maceration using 96% ethanol. The cytotoxic activity was determined using MTT method, while the selectivity index (SI) was calculated by comparing  $IC_{50}$  of MCF-7 cells against Vero cells. The results showed that the ethanol extract of mulberry leaves was toxic to MCF-7 cells with an  $IC_{50}$  of  $75.32 \pm 2.78 \mu\text{g/mL}$  and also toxic to Vero cells ( $71.73 \pm 4.39 \mu\text{g/mL}$ ). However, ethanol extract of mulberry leaves was not selective on MCF-7 cells with an SI value of 0.95. Our study indicates that mulberry could be considered an effective agent in the prevention of cancer, but further studies are necessary needed for safety assessment.

**Keywords:** Cytotoxic, *Morus alba L.*, MTT, Selectivity

### ABSTRAK

Murbei (*Morus alba L.*) secara tradisional dipergunakan untuk mengobati berbagai macam penyakit seperti infeksi bakteri, jamur dan protozoa. Selain itu masyarakat Sulawesi Selatan memanfaatkan daun murbei sebagai obat anti kanker. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan efek sitotoksik daun murbei terhadap sel kanker payudara MCF-7 dan selektivitasnya terhadap sel normal Vero. Daun murbei yang telah dikeringkan diekstraksi secara maserasi menggunakan etanol 96%. Uji sitotoksik ditentukan menggunakan metode MTT sedangkan indeks selektivitas (IS) dihitung dengan membandingkan  $IC_{50}$  sel MCF-7 terhadap sel Vero. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun murbei bersifat toksik terhadap sel MCF-7 dengan  $IC_{50}$   $75,32 \pm 2,78 \mu\text{g/mL}$ , akan tetapi juga bersifat toksik terhadap sel Vero dengan  $IC_{50}$   $71,73 \pm 4,39 \mu\text{g/mL}$ . Ekstrak etanol daun murbei tidak selektif terhadap sel MCF-7 dengan nilai IS sebesar 0,95. Data tersebut menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun murbei berpotensi dikembangkan sebagai kandidat obat kanker meskipun perlu penelitian lebih lanjut mengenai keamanannya.

**Kata kunci:** *Morus alba L.*, Sitotoksik, Selektivitas, MTT

### PENDAHULUAN

Kanker merupakan suatu istilah kedokteran yang mengarah kepada tumor, maligna, neoplasma atau blastoma yang ditandai dengan adanya perkembangan atau proliferasi sel yang tidak normal. Penyakit ini dapat menyerang semua ras dan ditemukan di seluruh dunia

(Esfahani *et al.*, 2020; Siegel *et al.*, 2021). Menurut hasil Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2018, penderita kanker di Indonesia meningkat setiap tahunnya. Ada banyak jenis kanker pada manusia akan tetapi kanker payudara merupakan jenis kanker yang paling banyak ditemui pada wanita. Insiden

kanker payudara di Indonesia adalah sebesar 26 per 100.000 penduduk (KEMENKES RI, 2018).

Sekarang ini telah banyak diperkenalkan strategi untuk mengobati kanker seperti kemoterapi, radiasi dan pembedahan. Kemoterapi dinilai lebih efektif untuk membunuh sel kanker terutama pada pasien yang tidak memungkinkan untuk menjalani pembedahan akan tetapi mempunyai banyak efek samping. Efek samping umum yang ditemui seperti kebotakan, rasa terbakar, penurunan sistem imun, rentan terinfeksi dan mual, sehingga diperlukan alternatif kemoterapi yang tidak atau rendah efek samping akan tetapi sama efektifnya (Kuruppu *et al.*, 2019; Schirrmacher, 2019). Salah satu strategi yang dapat dilakukan adalah dengan pemanfaatan bahan alam (Abu-Darwish & Efferth, 2018).

Bahan alam seperti murbei (*Morus alba* L.) secara tradisional di Provinsi Sulawesi Selatan digunakan pada pengobatan kanker. Selain itu, tanaman ini juga dipergunakan pada pengobatan infeksi bakteri, jamur dan protozoa (Manggau & Lukman, 2012). Menurut Fallah *et al.* (2017) flavonoid yang terkandung dalam daun murbei bersifat toksik terhadap sel kanker mulut rahim (HeLa). Flavonoid tersebut membunuh sel HeLa dengan cara menginduksi jalur apoptosis melalui aktivasi sitotokrom pada sitosol mitokondria (Fallah *et al.*, 2017). Akar murbei dilaporkan mampu membunuh sel kanker leukemia K562 and B380 serta sel melanoma mencit B16 melalui mekanisme apoptosis (Nam *et al.*, 2002). Apoptosis merupakan jalur kematian sel yang tidak melalui proses inflamasi (Carneiro & El-Deiry, 2020).

Untuk menguji efek anti kanker suatu tanaman dapat dilakukan melalui uji sitotoksik menggunakan model sel kanker. Ada banyak model sel yang dapat digunakan seperti HeLa, RAJI, K562, NB4, MCF-7, Vero dan sebagainya (Comsa *et al.*, 2015; Mirabelli *et al.*, 2019). Penelitian ini menggunakan sel kanker MCF-7 sebagai model sel kanker payudara dan sel Vero sebagai sel normal. Adapun tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui efek sitotoksik daun murbei terhadap sel kanker payudara MCF-7 dan selektivitasnya terhadap sel normal Vero.

## METODE PENELITIAN

### Pengambilan sampel

Sampel daun murbei diperoleh dari Kabupaten Soppeng, Sulawesi Selatan yang dipanen pada bulan Februari 2018. Daun yang telah dipetik selanjutnya dicuci dengan air mengalir dan dikeringkan menggunakan oven simplisia pada suhu 40°C selama 36 jam dan dilakukan pengecilan ukuran sampel.

### Pembuatan ekstrak

Daun yang telah dikeringkan dimaserasi dengan etanol 96% selama 3x24 jam sambil sesekali diaduk dan terlindung dari sinar matahari langsung. Re-maserasi dilakukan sebanyak 3 kali, semua filtrat dikumpulkan dan diuapkan menggunakan *rotary evaporator* (Buchi) hingga didapatkan ekstrak kental. Ekstrak kental selanjutnya dimasukkan ke dalam desikator.

### Kultur sel

Penelitian ini menggunakan 2 jenis sel uji yaitu sel MCF-7 dan Vero. Baik sel MCF-7 maupun sel Vero kedua-duanya ditumbuhkan menggunakan medium *Dulbecco's Modified Eagle Medium* (DMEM) yang mengandung 5% *Fetal Bovine Serum* (FBS); 1% penisilin-streptomisin; dan 0,5% amfoterisin A kemudian diinkubasi pada suhu 37°C dalam inkubator CO<sub>2</sub> 5%. Panen sel dilakukan dengan penambahan tripsin-EDTA setelah sel konfluens.

### Uji sitotoksik

Uji sitotoksik ekstrak etanol daun murbei dilakukan dengan metode MTT sebagaimana yang diuraikan oleh Pakki *et al.* (2019) dan Tanumihardja *et al.* (2020) dengan sedikit modifikasi (Pakki *et al.*, 2019; Tanumihardja *et al.*, 2020). Sebanyak 100 µL suspensi sel (10<sup>4</sup> sel/mL) dimasukkan ke dalam *wellplate* 96 dan diinkubasi selama 24 jam kemudian ditambahkan 100 µL ekstrak dengan berbagai variasi konsentrasi (7,81 – 500,00 µg/mL). Larutan 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) konsentrasi 0,5 mg/mL ditambahkan kedalam masing-masing sumuran dan diinkubasi kembali selama 4 jam. Reaksi dihentikan dengan penambahan *sodium dodecyl sulfate* (SDS) 10%. Absorbansi masing-masing sumuran diukur menggunakan *microplate*

reader (Thermo) pada lambda 595 nm. Persen penghambatan dihitung dengan rumus:

$$\text{Penghambatan (\%)} = \frac{\text{OD kontrol sel} - \text{OD sampel}}{\text{OD kontrol sel}} \times 100$$

Sedangkan  $IC_{50}$  dihitung menggunakan perangkat lunak GraphPad 8.0.

### Indeks selektivitas (SI)

SI dihitung dengan menggunakan rumus:

$$SI = \frac{IC_{50} \text{ sel Vero}}{IC_{50} \text{ sel MCF-7}}$$

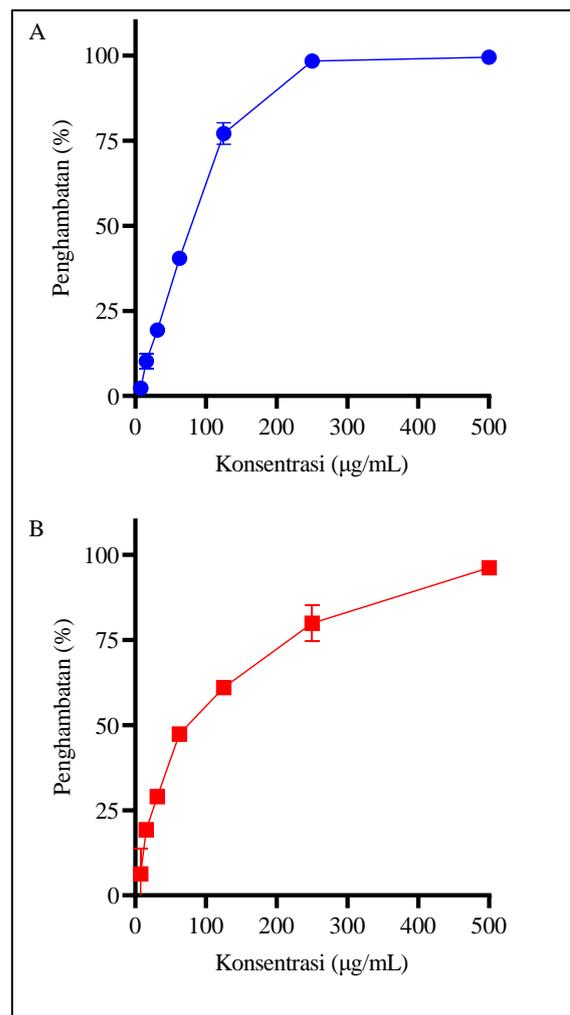
## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Rendemen ekstrak

Ekstrak didefinisikan sebagai zat atau material yang dihasilkan melalui ekstraksi bahan mentah secara kimiawi sedangkan ekstraksi adalah proses untuk mendapatkan atau menghasilkan ekstrak. Efisiensi suatu proses ekstraksi dapat dilihat dari nilai rendemen (Pakki *et al.*, 2020). Semakin tinggi nilai rendemen mengindikasikan semakin banyak ekstrak yang dihasilkan meskipun hingga saat ini belum ada standar nilai rendemen yang disepakati. Nilai rendemen ekstrak etanol daun murbei dalam penelitian ini adalah  $13,26 \pm 3,26\%$ .

### Efek sitotoksik

Kemampuan suatu zat untuk membunuh sel kanker dapat diukur melalui uji sitotoksik menggunakan metode MTT. Prinsip dari metode ini adalah adanya perubahan warna kuning dari tetrazolium MTT menjadi formazan yang berwarna ungu. MTT hanya akan diabsorpsi oleh sel hidup dan direduksi oleh enzim reduktase dalam mitokondria menjadi garam formazan yang tidak larut dalam air. Untuk melarutkan garam formazan dan menghentikan reaksi maka ditambahkan SDS 10%. Semakin berwarna ungu artinya semakin banyak pula sel yang hidup, begitu pula sebaliknya (Benov, 2019; Rai *et al.*, 2018). Adapun hasil uji sitotoksik ekstrak etanol daun murbei terhadap sel MCF-7 dan Vero dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1 Efek sitotoksik ekstrak etanol daun murbei setelah kontak selama 24 jam terhadap: (A) sel MCF-7; dan (B) sel Vero. Data berasal dari 3 kali pengulangan dan disajikan dalam bentuk rata-rata  $\pm$  standar deviasi (SD)

Semakin tinggi konsentrasi ekstrak etanol daun murbei yang digunakan maka semakin besar pula efek sitotoksiknya atau dikenal sebagai *dose-dependent manner*. Efek sitotoksik mulai terlihat pada konsentrasi  $15,63 \mu\text{g/mL}$  sebesar  $10,19 \pm 2,33\%$  terhadap sel MCF-7 dan mencapai kematian maksimum pada konsentrasi  $250,00 \mu\text{g/mL}$  sebesar  $98,37 \pm 0,62\%$  (Gambar 1A). Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun murbei mempunyai efek sitotoksik terhadap sel kanker.

Kandidat sel kanker yang baik harus toksik terhadap sel kanker akan tetapi aman (tidak toksik) terhadap sel normal (Andreani *et al.*, 2017). Untuk menyelidiki hal tersebut maka

penelitian ini juga menguji ekstrak etanol daun murbei terhadap sel normal yaitu Vero. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ekstrak juga bersifat sitotoksik terhadap sel Vero. Berdasarkan Gambar 1B terlihat bahwa efek sitotoksik mulai terlihat pada konsentrasi 15,63 µg/mL sebesar 19,30±1,37% dan mencapai kematian maksimum pada konsentrasi 500,00 µg/mL sebesar 96,17±1,81%.

Efek sitotoksik suatu zat dinilai dari besaran nilai *half maximal inhibitory concentration* atau yang lebih dikenal IC<sub>50</sub>. IC<sub>50</sub> adalah konsentrasi yang dapat membunuh 50% sel kanker. Semakin kecil nilai IC<sub>50</sub> maka semakin besar pula aktivitas sitotoksiknya. Nilai IC<sub>50</sub> ekstrak etanol daun murbei terhadap sel MFC-7 adalah 75,32±2,78 µg/mL dan terhadap sel Vero adalah 71,73±4,39 µg/mL. Menurut Nordin *et al.* (2018) aktivitas sitotoksik suatu zat dapat dikategorikan berdasarkan pada nilai IC<sub>50</sub>. Nilai IC<sub>50</sub> ≤ 20 µg/mL kategori sangat aktif, 20-100 µg/mL kategori aktif, 100-1000 kategori sangat lemah, dan ≥1000 kategori tidak aktif (Nordin *et al.*, 2018). Berdasarkan hal tersebut maka ekstrak etanol daun murbei bersifat aktif terhadap sel kanker.

#### Indeks selektivitas

Untuk mengetahui selektivitas suatu zat sebagai anti kanker dapat dilihat dari nilai IS-nya. Suatu zat dikatakan selektif jika memiliki nilai IS >2 (Wardihan *et al.*, 2013). Pada penelitian ini didapatkan nilai IS sebesar 0,95. Hal ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun murbei tidak selektif terhadap sel kanker.

#### KESIMPULAN

Penelitian ini membuktikan bahwa penggunaan daun murbei dimasyarakat yang seraca empiris pada pengobatan kanker terbukti secara ilmiah. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol daun murbei bersifat aktif terhadap sel MCF-7 dengan IC<sub>50</sub> 75,32±2,78 µg/mL akan tetapi tidak selektif karena juga aktif terhadap sel normal Vero dengan IC<sub>50</sub> 71,73±4,39 µg/mL. Oleh karena itu, daun murbei berpotensi untuk dikembangkan sebagai kandidat obat kanker

meskipun perlu penelitian lebih lanjut mengenai keamanannya.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Abu-Darwish MS, Efferth T. 2018. Medicinal plants from near east for cancer therapy. *Front Pharmacol* 9; e56
- Andreani NA, Renzi S, Piovani G, Ajmone Marsan P, Bomba L, Villa R, Ferrari M, Dotti S. 2017. Potential neoplastic evolution of Vero cells: In vivo and in vitro characterization. *Cytotechnology* 69(5); 741-50
- Benov L. 2019. Effect of growth media on the MTT colorimetric assay in bacteria. *PLoS One* 14(8); e0219713
- Carneiro BA, El-Deiry WS. 2020. Targeting apoptosis in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 17(7); 395-417
- Comsa S, Cîmpean AM, Raica M. 2015. The Story of MCF-7 breast cancer cell line: 40 years of experience in research. *Anticancer Res* 35(6); 3147-54
- Esfahani K, Roudaia L, Buhlaiga N, Del Rincon SV, Papneja N, Miller WH, Jr. 2020. A review of cancer immunotherapy: From the past, to the present, to the future. *Curr Oncol* 27(Suppl 2); S87-S97
- Fallah S, Hajihassan Z, Sadeghi A. 2017. Cytotoxicity effects of flavonoid extract of *Morus alba* leaves in Hela cell line. *Asian J Biol Sci* 10; 72-79
- KEMENKES RI. 2018. Hasil utama RISKEDAS 2018. Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, Kementerian Kesehatan RI. Jakarta
- Kuruppu AI, Paranagama P, Goonasekara CL. 2019. Medicinal plants commonly used against cancer in traditional medicine formulae in Sri Lanka. *Saudi Pharm J* 27(4); 565-73
- Manggau MA, Lukman M. 2012. Efek farmakologi tanaman antikanker yang digunakan oleh masyarakat suku Makassar Sulawesi Selatan. *LepHas. Makassar*
- Mirabelli P, Coppola L, Salvatore M. 2019. Cancer cell lines are useful model systems for medical research. *Cancers* 11(8); e1098

- Nam SY, Yi HK, Lee JC, Kim JC, Song CH, Park JW, Lee DY, Kim JS, Hwang PH. 2002. Cortex mori extract induces cancer cell apoptosis through inhibition of microtubule assembly. *Arch Pharm Res* 25(2); 191-96
- Nordin ML, Abdul Kadir A, Zakaria ZA, Abdullah R, Abdullah MNH. 2018. In vitro investigation of cytotoxic and antioxidative activities of *Ardisia crispa* against breast cancer cell lines, MCF-7 and MDA-MB-231. *BMC Complement Altern Med* 18(1); e87
- Pakki E, Alam G, Usmar, Syukur R, Muslimin L. 2019. Anticancer activity of selected medicinal plants indigenous to Duri ethnic. *Int J Pharm Sci Res* 11(Supplementary 1); 602-08
- Pakki E, Tayeb R, Usmar U, Ridwan IA, Muslimin L. 2020. Effect of orally administered combination of *Caulerpa racemosa* and *Eleutherine americana* (Aubl) Merr extracts on phagocytic activity of macrophage. *Res Pharm Sci* 15(4); 401-09
- Rai Y, Pathak R, Kumari N, Sah DK, Pandey S, Kalra N, Soni R, Dwarakanath BS, Bhatt AN. 2018. Mitochondrial biogenesis and metabolic hyperactivation limits the application of MTT assay in the estimation of radiation induced growth inhibition. *Scientific Reports* 8(1); e1531
- Schirmacher V. 2019. From chemotherapy to biological therapy: A review of novel concepts to reduce the side effects of systemic cancer treatment (Review). *Int J Oncol* 54(2); 407-19
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. 2021. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 71(1); 7-33
- Tanumihardja M, Hastuti S, Nugroho JJ, Trilaksana AC, Natsir N, Rovani CA, Muslimin L. 2020. Viabilities of odontoblast cells following addition of haruan fish in calcium hydroxide. *Open Access Maced J Med Sci* 8(D); 58-63
- Wardihan, Rusdi M, Alam G, Muslimin L, Manggau MA. 2013. Selective cytotoxicity evaluation in anticancer drug screening of *Boehmeria virgata* (Forst) Guill leaves to several human cell lines: HeLa, WiDr, T47D and Vero. *Dhaka Univ J Pharm Sci* 12(2); 123-26

**INVENTORY CONTROL OF DRUG WITH ECONOMIC ORDER QUANTITY (EOQ) AND REORDER POINT (ROP) METHODS IN X PHARMACY, DISTRICT WENANG****TINGKAT PENGETAHUAN DAN PERILAKU MASYARAKAT TERHADAP PENGGUNAAN ANTIBIOTIK DI BEBERAPA APOTEK DI KOTA TERNATE****Ardiyanto Saidin Marsudi<sup>1)\*</sup>, Weny I. Wiyono<sup>1)</sup>, Deby A. Mpila<sup>1)</sup>****<sup>1)</sup>Program Studi Farmasi FMIPA UNSRAT Manado, 95115****\*17101105036@student.unsrat.ac.id****ABSTRACT**

*Antibiotics are chemical substances produced by microorganisms that have the ability to inhibit growth or kill other microorganisms. The use of antibiotics is self-medicated by one's knowledge, so that inaccurate knowledge can cause mistakes in a person. Inaccurate use of antibiotics is widely found in the wider community, this can be the cause of bad diseases such as antibiotic resistance. This study aims to determine the level of knowledge of antibiotics and antibiotic use in the community in the city of Ternate. This study is a descriptive observational study of 305 respondents who met the inclusion criteria. The results showed that the level of knowledge of antibiotics in the community in Ternate City was categorized as good (18%), sufficient (43%) and less (39%); for the behavior level of antibiotic use in the community in Ternate City which is in the good category (19%), sufficient (52%) and less (29%). The majority of the level of knowledge and behavior related to the use of antibiotics in the community in the city of ternate is in the sufficient category.*

**Keywords :** *Antibiotics, Self-efficacy, Knowledge, Usage behavior.*

**ABSTRAK**

Antibiotik merupakan zat kimiawi yang dihasilkan oleh mikroorganisme yang mempunyai kemampuan untuk menghambat pertumbuhan atau membunuh mikroorganisme lainnya. Penggunaan antibiotik secara swamedikasi dipengaruhi oleh pengetahuan seseorang, sehingga apabila pengetahuan seseorang tidak tepat dapat menyebabkan kesalahan dalam penggunaan. Ketidaktepatan penggunaan antibiotik banyak ditemukan di masyarakat luas, hal ini dapat menjadi penyebab resiko buruk seperti resistensi antibiotik. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui tingkat pengetahuan antibiotik dan penggunaan antibiotik pada masyarakat di Kota Ternate. Penelitian ini merupakan penelitian deskriptif yang bersifat observasional terhadap 305 responden yang memenuhi kriteria inklusi. Hasil penelitian yang diperoleh yaitu tingkat pengetahuan antibiotik pada masyarakat di Kota Ternate yang termasuk kategori baik (18%), cukup (43%) dan kurang (39%); untuk tingkat perilaku penggunaan antibiotik pada masyarakat di Kota Ternate yang termasuk kategori baik (19%), cukup (52%) dan kurang (29%). Mayoritas tingkat pengetahuan dan perilaku terkait penggunaan antibiotik pada masyarakat di Kota Ternate termasuk kategori cukup.

**Kata kunci:** Antibiotik, swamedikasi, pengetahuan, perilaku penggunaan.

## PENDAHULUAN

Penggunaan antibiotik yang tidak sesuai dengan resep dokter akan menimbulkan dampak negatif, seperti terjadi resistensi terhadap satu atau beberapa antibiotik, meningkatnya efek samping obat, biaya pelayanan kesehatan yang mahal bahkan mengakibatkan kematian (Ulah et al., 2013). Saat ini, pengetahuan masyarakat tentang resistensi antibiotik sangat rendah. Hasil penelitian yang dilakukan WHO dari 12 negara termasuk Indonesia, sebanyak 53-62% berhenti minum antibiotik ketika merasa sudah sembuh. Resistensi antibiotik saat ini menjadi ancaman terbesar bagi kesehatan masyarakat global, sehingga WHO mengkoordinasi kampanye global untuk meningkatkan kesadaran dan perilaku masyarakat terhadap antibiotik (World Health Organization, 2015).

Tingkat resistensi bakteri di Indonesia terus meningkat, menurut Komite Pengendalian Resistensi Antimikroba dari tahun 2013, 2016, sampai 2019. Bakteri resisten itu semakin naik dari 40 persen, 60 persen, dan 60,4 persen pada tahun 2019. Peningkatan kejadian resistensi disebabkan karena adanya penggunaan antibiotik yang tidak terkontrol. Bakteri resisten dapat terjadi karena kesalahan penggunaan antibiotik (Kementerian Kesehatan, 2011). Pengetahuan masyarakat tentang penggunaan antibiotik merupakan salah satu faktor penting dalam keputusan penggunaan antibiotik secara bebas oleh masyarakat (Baltazar et al., 2009). Penelitian yang dilakukan di Palangkaraya, pengetahuan masyarakat tentang antibiotik yang termasuk dalam kategori baik hanya sebesar 25,71%, cukup sebesar 37,14% dan kurang sebesar 37,14%. Lebih parah lagi di Kelurahan Pahadut Seberang tingkat pengetahuan masyarakat tentang antibiotik dalam kategori baik sebesar 0,00%, 27,27% sedang, dan 72,73% kurang (Sufiatinur, 2013).

Pengetahuan merupakan salah satu faktor predisposisi yang sangat penting dalam mempengaruhi terbentuknya perilaku seseorang. Pengetahuan dapat diperoleh seseorang secara alami atau diintervensi baik secara langsung maupun tidak langsung. Pada umumnya, pengetahuan memiliki kemampuan prediktif terhadap sesuatu sebagai hasil pengenalan atas suatu pola (Pratiwi et al., 2014). Inilah yang menyebabkan pentingnya pengetahuan masyarakat tentang penggunaan antibiotik. Berdasarkan latar belakang tersebut, maka dilakukan penelitian tentang Tingkat Pengetahuan

dan Perilaku Masyarakat Terhadap Penggunaan Antibiotik di Beberapa Apotek di Kota Ternate.

## METODOLOGI PENELITIAN

### Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Januari-Maret 2021 di beberapa Apotek di Kota Ternate, Maluku Utara.

### Jenis Penelitian

Penelitian ini dilakukan secara prospektif dengan menggunakan metode penelitian deskriptif observasional.

### Instrumen Penelitian

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat tulis menulis, laptop, printer, kamera, lembar informed consent dan kuesioner.

### Populasi Penelitian

Populasi dalam penelitian ini yaitu masyarakat Kota Ternate yang berkunjung ke Apotek di Kota Ternate pada Januari-Maret 2021.

### Sampel Penelitian

Pengambilan sampel menggunakan metode non random sampling dengan cara purposive sampling, dengan sampel penelitian yaitu masyarakat Kota Ternate yang berkunjung ke Apotek Ternate yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi sebagai berikut :

#### 1. Kriteria Inklusi:

- a) Responden yang berusia  $\geq 17$  tahun.
- b) Pernah menggunakan antibiotik.
- c) Bersedia menjadi responden dalam penelitian ini.

#### 2. Kriteria Eksklusi

- a) Berprofesi sebagai tenaga kesehatan.
- b) Tidak bisa membaca dan menulis.

### Besaran Sampel

Untuk menghitung besar sampel yang akan digunakan dalam penelitian ini yaitu digunakan rumus Slovin, yaitu :

$$n = \frac{N}{1+N(e)^2}$$

Keterangan :

n = Ukuran sampel atau jumlah responden

N = Ukuran populasi (1.280)

e = Presentasi kelonggaran ketelitian pengambilan sampel yang masih bias ditolerir (0,05) (Sugiyono, 2011).

Berdasarkan perhitungan tersebut maka jumlah sampel yang digunakan dalam penelitian ini sebanyak 305 responden.

### Pengumpulan Data

Data dikumpulkan dalam penelitian ini diperoleh dari :

1. Pengumpulan data pada penelitian ini dilakukan dengan cara memberikan kuesioner kepada responden yang sesuai dengan kriteria inklusi yang ditetapkan.
2. Pengumpulan data ini akan diambil data demografi responden yang meliputi nama, usia, jenis kelamin, pendidikan terakhir, pekerjaan, riwayat penggunaan antibiotik terakhir, antibiotik yang digunakan, data responden mengenai pengetahuan terhadap antibiotik dan data responden mengenai perilaku penggunaan terhadap antibiotik. Kemudian dilakukan evaluasi terhadap pengetahuan dan perilaku penggunaan antibiotik.

### Analisis Data

1. Pengolahan data akan dilakukan dengan analisis standar menggunakan program Microsoft Excel. Data dari kuesioner dimasukkan ke dalam Microsoft Excel untuk menjelaskan karakteristik setiap variabel.
2. Data kualitatif yang dianalisis meliputi jenis kelamin, usia, tingkat pengetahuan dan tingkat perilaku penggunaan antibiotik.
3. Data pengetahuan menggunakan teknik kuesioner tertutup, sedangkan data perilaku penggunaan antibiotik menggunakan teknik kuesioner skala likert (Skala bertingkat)

Pengetahuan dan perilaku penggunaan antibiotik dikategorikan baik jika nilainya yaitu  $\geq 75\%$ , dan untuk cukup jika  $56 - 74\%$  dan kurang jika  $\leq 55\%$  (Arikunto, 2006).<sup>1</sup>

Untuk mengetahui tingkat pengetahuan dan perilaku penggunaan responden dihitung berdasarkan persen (%) pertanyaan yang dijawab dengan benar, dengan rumus :

$$\% \text{ Pertanyaan yang dijawab benar} =$$

$$\frac{\text{Skor Pertanyaan yang Dijawa Benar}}{\text{Skor Total}} \times 100\%$$

Jika tingkat pengetahuan dan perilaku penggunaan tiap responden sudah diketahui, maka untuk mengetahui banyaknya persentase responden per kategori dihitung, dengan rumus :

$$\% \text{ Responden per kategori} =$$

$$\frac{\text{Jumlah responden per kategori}}{\text{Total responden}} \times 100\%$$

### HASIL PENELITIAN

Distribusi responden berdasarkan jenis kelamin, usia, pendidikan terakhir, jenis pekerjaan, domisili, dan jenis antibiotic yang pernah digunakan dapat dilihat pada tabel 1-6, sedangkan tingkat pengetahuan tentang antibiotik dan tingkat perilaku penggunaan antibiotik dapat dilihat pada tabel 7,8,9 dan 10.

**Tabel 1.** Distrubusi Responden Berdasarkan Jenis Kelamin.

Jenis Kelamin	Jumlah (Orang)	Persentase (%)
Laki-Laki	162	53,11
Perempuan	143	46,89
Total	305	100

**Tabel 2.** Distrubusi Responden Berdasarkan Usia.

Usia (Tahun)	Jumlah (Orang)	Persentase (%)
17 – 25 tahun	131	42,95
26 – 35 tahun	104	34,10
36 – 45 tahun	47	15,41
46 – 55 tahun	12	3,93
56 – 65 tahun	7	2,30
> 65 tahun	4	1,31
Total	305	100

**Tabel 3.** Distrubusi Responden Berdasarkan Pendidikan Terakhir.

Pendidikan Terakhir	Jumlah (Orang)	Persentase (%)
SD	4	1,31
SMP	26	8,52
SMA	178	58,36
Diploma	41	13,44
Sarjana	56	18,36
Total	305	100

**Tabel 4.** Distribusi Responden Berdasarkan Jenis Pekerjaan

Pekerjaan	Jumlah (Orang)	Persentase (%)
Buruh	9	2,95
Guru	6	1,97
IRT	66	21,64
Mahasiswa	54	17,70
Pegawai Swasta	17	5,57
Petani	12	3,93
PNS	32	10,49
TNI/POLRI	8	2,62
Wiraswasta	79	25,90
Honorar	7	2,30
Tidak Bekerja	15	4,92
Total	305	100

**Tabel 5.** Distribusi Responden Berdasarkan Domisili.

Kecamatan (Domisili)	Jumlah (Orang)	Persentase (%)
Ternate Utara	75	24.59
Ternate Tengah	108	35.41
Ternate Selatan	93	30.49
Ternate Pulau	29	9.51
Total	305	100

**Tabel 6.** Distribusi Responden Berdasarkan Berdasarkan Jenis Antibiotik Yang Digunakan.

Antibiotik	Jumlah (Orang)	Persentase (%)
Amoksisilin	207	67.87
Ampisilin	38	12.46
Cefadroxil	9	2.95
Cefixime	12	3.93
Tetrasiklin	8	2.62
Lupa	16	5.25
Dll	15	4.92
Total	305	100

**Tabel 7.** Distribusi Jawaban Responden Pada Kuesioner Pengetahuan Tentang Antibiotik

No.	Indikator	No. Soal	Jawaban		Total
			Tepat	Tidak Tepat	
1	Informasi	1	Ya	55.08%	100%
			Tidak	40.66%	
2	Indikasi	2	Tidak	73.77%	100%
			Ya	26.23%	
3	Interval penggunaan	4	Tidak	77.05%	100%
			Ya	22.95%	
4	Lama Penggunaan	5	Tidak	47.54%	100%
			Ya	52.46%	
5	Efek Samping	6	Tidak	41.64%	100%
			Ya	58.36%	
6	Dosis	8	Tidak	49.84%	100%
			Ya	50.16%	
7	Pemilihan Obat	9	Tidak	70.82%	100%
			Ya	29.18%	
			Tidak	36.39%	100%
			Ya	63.61%	

**Tabel 8.** Distribusi jawaban responden tentang perilaku penggunaan antibiotik

NO.	PERNYATAAN	RESPON				Total
		Selalu	Sering	Kadang	Tidak Pernah	
1	Saya membeli antibiotik tanpa resep dokter	16.07%	34.10%	36.72%	13.11%	100%
2	Saya membeli antibiotik dengan resep dokter	14.75%	44.26%	26.56%	14.43%	100%
3	Saya menggunakan antibiotik saat sakit gigi atau flu	19.02%	29.51%	24.59%	26.89%	100%
4	Saya menggunakan antibiotik apabila disarankan oleh teman atau keluarga yang berkerja sebagai dokter	18.03%	33.44%	27.21%	21.31%	100%
5	Saya menggunakan antibiotik ketika disarankan teman atau keluarga tanpa diperiksa oleh dokter	14.43%	29.18%	36.07%	20.33%	100%
6	Saya menyimpan antibiotik dan menggunakannya kembali saat sakit kambuh	23.93%	30.16%	23.61%	22.30%	100%
7	Petugas apotek mengizinkan saya membeli antibiotic tanpa resep dokter	14.43%	33.44%	24.59%	27.54%	100%
8	Saya mengurangi jumlah antibiotik yang diberikan dokter jika merasa membaik	21.64%	30.49%	25.57%	22.30%	100%
9	Saya tetap meminum antibiotik sesuai aturan dari dokter meskipun sudah merasa membaik	19.02%	32.79%	24.59%	23.61%	100%
10	Saya segera mengganti jenis antibiotik yang saya gunakan apabila gejala yang saya alami tidak segera membaik	15.41%	28.52%	29.18%	26.89%	100%
11	Saya membeli antibiotik tanpa resep dokter karena saya pernah menggunakan antibiotic tersebut sebelumnya	19.34%	37.70%	29.18%	13.77%	100%
12	Penggunaan antibiotik tanpa resep dokter dapat menghemat biaya pengobatan saya	24.26%	25.90%	35.41%	14.43%	100%
13	Saya membeli antibiotik tanpa resep dokter di apotek karena gejala penyakit saya sekarang sama dengan gejala penyakit sebelumnya dan sembuh dengan antibiotik	20.00%	34.10%	25.57%	20.33%	100%

**Tabel 9.** Jumlah Responden Berdasarkan Kategori Tingkat Pengetahuan

Kategori Pengetahuan	Jumlah (Orang)	Persentase (%)
Baik	54	17.70
Cukup	133	43.61
Kurang	118	38.69
Total	305	100

**Tabel 10.** Jumlah Responden Berdasarkan Kategori Tingkat Perilaku

Kategori Pengetahuan	Jumlah (Orang)	Persentase (%)
Baik	58	19.02
Cukup	159	52.13
Kurang	88	28.85
Total	305	100

## PEMBAHASAN

Karakteristik responden dalam penelitian ini dibagi berdasarkan jenis kelamin, usia, pendidikan terakhir, dan pekerjaan. Responden dalam penelitian yaitu responden yang berkunjung di beberapa Apotek di Kota Ternate pada periode Januari-Maret 2021.

Penggunaan obat antibiotik secara swamedikasi yang diteliti dalam studi ini memperlihatkan terdapat perbedaan jumlah responden berdasarkan jenis kelamin, namun tidak terdapat perbedaan yang signifikan antara penggunaan obat secara swamedikasi dengan jenis kelamin (Tabel 1). Berdasarkan usia menunjukkan bahwa mayoritas responden dalam penelitian ini termasuk dalam kategori usia remaja akhir (Tabel 2). Mayoritas masyarakat yang melakukan swamedikasi yaitu pada umur 17-25 tahun yang dimana biasanya seseorang yang sedang menempuh pendidikan, seperti mahasiswa/pelajar, hal ini dikarenakan tingkat kesibukan serta gaya hidup yang kurang memperhatikan kesehatan.

Mayoritas responden berdasarkan tingkat pendidikan terakhir yaitu kategori pendidikan SMA diikuti kategori pendidikan Sarjana I-III, dimana sebagian dari masyarakat memilih untuk bekerja setelah lulus SMA (Tabel 3). Berdasarkan pekerjaan, mayoritas responden adalah yang berprofesi wiraswasta, dimana tidak terlalu terikat dengan jam bekerja, orang yang bekerja cenderung lebih banyak mengonsumsi

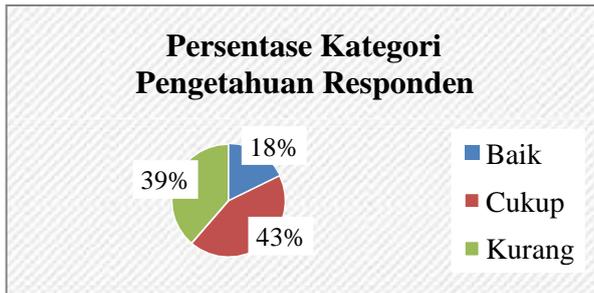
obat tanpa resep terutama untuk menangani gejala penyakit ringan agar tidak mengganggu proses bekerja (Tabel 4).

Berdasarkan domisili mayoritas responden berdomisili di Kecamatan Ternate Tengah dan yang paling sedikit berdomisili di Kecamatan Ternate Pulau, dimana Kecamatan Ternate Tengah memiliki letak yang strategis karena berada di pusat kota dan ditunjang juga dari tempat penelitian (Apotek), dimana 4 Apotek berada di wilayah Kecamatan Ternate Tengah, sedangkan responden domisili Kecamatan Pulau Ternate merupakan yang paling sedikit dikarenakan jauh dari pusat kota, di tambah juga Apotek yang berada paling selatan yaitu Apotek Kimia Farma Fitu, yang masih perlu melewati beberapa kelurahan dari responden dengan domisili berada di Kecamatan Pulau Ternate (Tabel 5).

Jenis antibiotik yang paling banyak digunakan responden yaitu Amoksisilin sebesar 67,87%, diikuti Ampisilin sebesar 12,46%. Bahwa amoksisilin merupakan antibiotik yang paling dikenal serta digunakan masyarakat baik menggunakan resep dokter atau tanpa resep dokter (Tabel 6).

## Tingkat Pengetahuan Masyarakat Tentang Antibiotik

Untuk analisis tingkat pengetahuan masyarakat tentang antibiotik pada penelitian ini, digunakan 7 indikator berdasarkan Modul Penggunaan Obat Rasional. Indikator-indikator tersebut antara lain pengetahuan informasi tentang antibiotik, pengetahuan indikasi tentang antibiotik, pengetahuan tentang interval penggunaan antibiotik, pengetahuan tentang lama penggunaan antibiotik, pengetahuan tentang efek samping antibiotik, pengetahuan tentang dosis antibiotik dan pengetahuan tentang pemilihan obat. Dapat diketahui bahwa mayoritas responden memiliki pengetahuan yang tepat terhadap antibiotik (Tabel 7). Dari 9 pertanyaan yang disediakan 4 diantaranya menunjukkan bahwa pengetahuan yang tepat dimana sesuai dengan aturan penggunaan obat antibiotik. Pengetahuan yang tidak tepat dapat menyebabkan penggunaan yang tidak tepat juga.



**Gambar 1.** Diagram tingkat pengetahuan responden terhadap antibiotik.

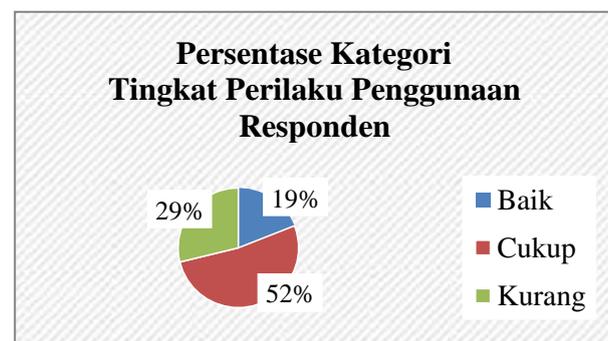
Pada penelitian yang dilakukan pada masyarakat Kota Tomohon, menunjukkan bahwa kategori pengetahuan responden baik sebesar 31%, kategori cukup sebesar 21% dan kategori kurang sebesar 48%. Hal ini dikarenakan masih kurangnya komunikasi, informasi serta edukasi tentang penggunaan antibiotik yang tepat.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan bahwa mayoritas responden termasuk dalam kategori pengetahuan cukup dengan persentase sebesar 43% (Tabel 9), faktor yang mempengaruhi rendahnya pengetahuan masyarakat adalah pengalaman masyarakat pada penggunaan antibiotik, selain itu informasi melalui penyuluhan atau seminar dari tenaga kesehatan masih sangat sedikit. Sehingga, perlu dilakukan upaya peningkatan pengetahuan masyarakat di Kota Ternate tentang antibiotik ini harus segera dilakukan. Seperti melalui kegiatan edukasi kepada masyarakat dengan kegiatan-kegiatan lokakarya, konseling, dan PIO (Pemberian Informasi Obat).

### Tingkat Perilaku Masyarakat Tentang Antibiotik

Analisis tingkat perilaku penggunaan terhadap antibiotik pada penelitian ini menggunakan 6 indikator berdasarkan modul penggunaan obat rasional. Indikator-indikator tersebut antara lain : informasi penggunaan antibiotik, indikasi penggunaan antibiotik, lama interval penggunaan antibiotik, dosis penggunaan antibiotik, tindak lanjut penggunaan antibiotik serta penyerahan antibiotik.<sup>6</sup> Untuk perilaku penggunaan antibiotik digunakan skala likert dengan pilihan jawaban selalu, sering, kadang dan tidak pernah dengan skala nilai 1-4, sesuai ketepatan jawaban.

Berdasarkan tingkat perilaku penggunaan (Tabel 8), maka dapat diketahui hasil tersebut menunjukkan bahwa masyarakat Kota Ternate masih banyak ditemukan kesalahan dalam penggunaan antibiotik. Dari 13 pernyataan yang disediakan hampir semua pernyataan menunjukkan bahwa perilaku penggunaan masyarakat terkait antibiotik masih kurang tepat dimana tidak sesuai dengan aturan penggunaan obat antibiotik. Kesalahan penggunaan antibiotik yang banyak ditemui yaitu terkait membeli antibiotik tanpa resep dokter, menggunakan antibiotik saat sakit gigi atau flu, menggunakan antibiotik tanpa diperiksa dokter, menyimpan dan menggunakan kembali saat kambuh, mengurangi jumlah antibiotik yang diberikan dokter, menggunakan antibiotik berdasarkan pengalaman sebelumnya tanpa didiagnosa dokter dan untuk menghemat biaya pengobatan bahkan menggunakan karena diizinkan petugas untuk membeli tanpa resep dokter. Ketidaktepatan penggunaan antibiotik ini dapat menimbulkan berbagai dampak atau resiko salah satunya adalah terjadinya resistensi antibiotik, efek samping serta mahalnya biaya pengobatan.



**Gambar 2.** Diagram tingkat perilaku responden terhadap antibiotik.

Pada penelitian lain yang dilakukan pada masyarakat Kota Tomohon, menunjukkan bahwa kategori perilaku responden baik sebesar 39%, kategori cukup sebesar 44% dan kategori kurang sebesar 17%. Hal ini dikarenakan adanya riwayat penggunaan obat sebelumnya yang tidak menggunakan resep, berdasarkan alasan pengalaman hasil penggunaan yang lalu, serta berdasarkan pada tahu atau tidaknya pasien terhadap penyakit yang dialaminya.<sup>10</sup>

Berdasarkan penelitian yang dilakukan bahwa mayoritas responden termasuk dalam kategori perilaku cukup dengan persentase sebesar 52% (Tabel 10).

Perilaku penggunaan antibiotik yang tidak tepat dapat menyebabkan berbagai dampak, seperti : resistensi obat, efek samping, biaya pengobatan yang lebih meningkat serta lama perawatan. Oleh karena itu, dengan penggunaan antibiotik yang benar akan menghindari seseorang dari resiko-resiko yang buruk baik dari segi ekonomi maupun segi klinis.

### KESIMPULAN

Tingkat pengetahuan dan perilaku penggunaan antibiotik pada masyarakat di Kota Ternate termasuk dalam kategori cukup, untuk tingkat pengetahuan sebesar 43% dan tingkat perilaku sebesar 52%.

### SARAN

Perlu dilakukan upaya peningkatan pengetahuan dan perilaku masyarakat terkait penggunaan antibiotik pada masyarakat di Kota Ternate seperti menggunakan media informasi berupa brosur, poster, serta melakukan sosialisasi pada masyarakat terkait antibiotik.

### DAFTAR PUSTAKA

- Arikunto. 2006. *Prosedur Penelitian Suatu Pendekatan Praktik*. Jakarta: Penerbit Rineka Cipta.
- Badan Pusat Statistik Kota Ternate. 2019. *Kota Ternate Dalam Angka 2019*. BPS Kota Ternate.
- Baltazar, F; Azevedo, MM; Pinheiro, C. dan Yaphe, J. 2009. Portuguese Students' Knowledge of Antibiotic: a Cross-sectional Study of Secondary School and University Student in Braga. *BMC Public Health*. **9**.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2009. *Kategori Umur*. Jakarta : Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- Fadare JO, Tamuno I. 2011. Antibiotic self - medication among university medical undergraduates in Northern Nigeria. *Journal of Public Health Epidemiology*. **3(5)**:217-20.
- Kemntrian Kesehatan Republik Indonesia. 2011. *Modul Penggunaan Obat Rasional*. Jakarta : Kemntrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kemntrian Kesehatan Republik Indonesia. 2015. *Penggunaan Antibiotik Bijak dan Rasional Kurangi Beban Penyakit Infeksi*. Jakarta : Kemntrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kurniawati L H, 2019. *Hubungan Pengetahuan Terhadap Perilaku Penggunaan Antibiotik (Studi Kasus Pada Konsumen di Apotek-Apotek Di Kecamatan Glagah Kabupaten Lamongan*. [Skripsi]. Malang : Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
- Muttaqqin, A & Sari, K., 2011. *Gangguan Gastrointestinal Aplikasi Asuhan Keperawatan Medikal Bedah*. Jakarta : Penerbit Salemba Medika.
- Pratiwi, A. I. 2020. *Pengetahuan dan Penggunaan Antibiotik Secara Swamedikasi Pada Masyarakat di Kota Tomohon*. [Skripsi]. Manado : Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Sam Ratulangi.
- Pratiwi, Pristiany, L., Noorrizka, G., dan Impian, A., 2014. Pengaruh Pengetahuan Terhadap Perilaku Swamedikasi Obat Anti-Inflamasi Non Steroid Oral Pada Etnis Tionghoa di Surabaya. *Jurnal Farmasi Komunitas*, **1(2)**: 36-40.
- Suarni E, Astri Y, Sentani MD. 2014. Hubungan Pengetahuan dan Sikap terhadap Perilaku Konsumsi Obat Tanpa Resep Dokter di Apotek Kecamatan Ilir Barat I Kota Palembang Tahun 2013. *Syifa' Medika*. **4(2)**:75-84.
- Sufiatinur, Zakia. 2013. *Gambaran Pengetahuan Antibiotik Masyarakat di Kelurahan Panarung dan Pahadut Seberang Kecamatan Palangka Raya*. Skripsi. Yogyakarta: Farmasi UGM.
- Sugiyono. 2011. *Metode Penelitian Kuantitatif, Kualitatif dan R&D*. Alfabeta: Bandung.
- Ullah , A., Kamal, Z., Ullah, G., dan Hussain, H. 2013. To Determine the Rational Use of Antibiotics: A Case Study Conducted at Medical Unit of Hayatabd Medical Complex, Peshawar. *International Journal of Research in Applied Natural and Social Science*. **1 (2)**: 66.
- WHO. 2015. *Antibiotic Resistance: Multi-country Public Awareness Survey*. World Health Organization. Geneva.
- Widayati, A., Suryawari, S., de Crespigny C., Hiller. 2015. Keyakinan tentang Penggunaan Non Resep Antibiotik pada Masyarakat di Kota Yogyakarta, Indonesia: Studi Kualitatif Berbasis Teori Perilaku yang direncanakan. *Publik Asia PacJ Kesehatan*. **27 (2)**: 1-13.



## Kajian Literatur Uji Aktivitas Antikanker Payudara Tanaman Ranti (*Solanum nigrum* Linn.) Secara *in vitro* dan *in vivo*.

Rina Nurmaulawati<sup>1</sup>, Ika Purwidyaningrum<sup>1</sup>, Ana Indrayati<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Program Studi S2 Ilmu Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi

Email: [rina.orin2011@gmail.com](mailto:rina.orin2011@gmail.com)

### ABSTRACT

*In vitro* and *in vivo* testing are a series of test carried out of determine wether a product is feasible, efficacious, and safe to use as a drug. This literature review aims to provide a sistematic review about the anti-breast cancer activity (*Solanum nigrum* L.), including plant parts, effective solvents and extraction methods, and the molecular mechanism of the active substance *in vitro* and *in vivo*. The literature review method was carried out using a prism method with the stages of determining the topic, determining the formulation of the problem, collecting data from research journals search results through google scholar with the keywords cytotoxicity *Solanum nigrum* as anti-breast cancer *in vitro* and *in vivo*, analyzing data in the form of group tables, extracting data according to the inclusion criteria and drawing conclusions according to the formulation of the problem. Leaves, stems, ripe fruit, unripe fruit by extraction, percolation, and shokletation using water, ethanol, n-hexane, and ethyl acetate as solvents have breast cancer anticancer activity. The active compounds that act as breast anticancer in *Solanum nigrum* L. are alkaloid, steroid, flavonoid, tanin, karbohidrat, dan saponin, polisakarida rhamnosa, glukosa dan galaktosa, fenolik, kumarin, asam gentisic, luteolin, apigenin, kaempferol, kumarat m-acid, antosianidin, alfa solanin. The mechanism of action of the active substance of *Solanum nigrum* L. extract as a chemotherapeutic agent is as an antioxidant, induces apoptosis, inhibits the proliferation, and stimulating the immune response, induce phagocytic activity.

**Keywords** : Antibreast cancer, *Solanum nigrum* L., *in vitro in vivo*

### ABSTRAK

Pengujian *in vitro* dan *in vivo* adalah serangkaian uji yang dilakukan untuk menentukan apakah suatu produk layak, berkhasiat, dan aman digunakan sebagai obat. Kajian literatur ini bertujuan memberikan *sistemik review* aktivitas antikanker payudara (*Solanum nigrum* L.) meliputi bagian tanaman, pelarut, cara ekstraksi, serta mekanisme molekuler zat aktif secara *in vitro* dan *in vivo*. Metode kajian literatur adalah metode prisma dengan tahapan penentuan topik, penentuan rumusan masalah, pengumpulan data dari jurnal penelitian hasil penelusuran melalui *google scholar* dengan kata kunci *cytotoxicity Solanum nigrum* L. as anti-breast cancer *in vitro and in vivo*, menganalisis data dalam bentuk kelompok tabel, mengekstraksi data sesuai kriteria inklusi dan menarik kesimpulan sesuai rumusan masalah. Daun, batang, buah matang, buah mentah dengan ekstraksi, perkolasi, dan shokletasi menggunakan pelarut air, etanol, n-heksan, dan etil asetat memiliki aktivitas antikanker payudara. Senyawa dan golongan senyawa aktif yang berperan sebagai antikanker payudara pada *Solanum nigrum* L. adalah alkaloid, steroid, flavonoid, tanin, karbohidrat, dan saponin, polisakarida rhamnosa, glukosa dan galaktosa, fenolik, kumarin, asam gentisik, luteolin, apigenin, kaempferol, m- asam kumarat, antosianidin, alfa solanin. Mekanisme molekuler zat aktif ekstrak *Solanum nigrum* L. sebagai agen kemoterapi diantaranya sebagai antioksidan, menginduksi apoptosis, menghambat proliferasi, dan menstimulasi respon imun, menginduksi aktivitas fagositosis.

**Kata kunci** : Antikanker payudara, *Solanum nigrum* L., *in vitro in vivo*.

## PENDAHULUAN

Penelitian terhadap tanaman ranti (*Solanum nigrum* L.) yang telah dilakukan diantaranya bermanfaat sebagai antitumor, antikanker, hepatoprotektif, larvisidal, antioksidan, dan antifungi (Miraj, 2016). Metabolit sekunder pada buah ranti adalah fenolik, alkaloid, flavonoid, dan steroid (Kumar *et al.*, 2016). Buah ranti yang masih muda (hijau) mengandung glikoalkaloid steroid lebih banyak terdapat pada daripada yang telah matang (El- Hawary *et al.*, 2015). Biosintesis metabolit sekunder dapat terjadi pada semua organ tumbuhan, termasuk di akar, pucuk, daun bunga, buah, dan biji (Gutzeit & Ludwig-Muller, 2014).

Proses penemuan obat merupakan rangkaian tahapan-tahapan uji terhadap sampel obat dengan berbagai parameter pada jenis uji terkait. Pengujian *in vitro* dan *in vivo* adalah serangkaian uji yang dilakukan untuk menentukan apakah suatu produk layak, berkhasiat, dan aman digunakan sebagai obat. Rangkaian proses uji toksikologi dan genotoksik suatu ekstrak yang akan digunakan sebagai agen antikanker berasal dari alam penting dilakukan sebelum diterapkan pada manusia sehingga ekstrak tersebut dipastikan memiliki efek antikanker yang selektif, tidak mematikan sel normal/sel sehat dan tidak menyebabkan resisten.

Kajian literatur yang telah dilakukan diantaranya adalah efek alkaloid dan glikoprotein dalam *Solanum nigrum* L. sebagai antikanker (Lei *et al.*, 2006). Kajian literatur berbagai aktifitas *Solanum nigrum* L., diantaranya sebagai antitumor, antioksidan, antiinflamasi, hepatoprotektif, diuretik, dan antipiretik (Ramya *et al.*, 2011). Kajian literatur struktur kimia, toksikologi, farmakologi dan metode analisis dari glikoalkaloid solamargine dan solasonine yang terdapat dalam genus solanaceae (Al Sinani *et al.*, 2017). Kajian literatur efek antikanker ekstrak air *Solanum nigrum* L. diamati pada berbagai jenis kanker, seperti leukemia, prostat, hati, payudara, paru-paru, perut, usus besar, dan kandung kemih (Su Po-Hsuan, 2019).

Kajian literatur ini membahas bagian

tanaman, metode ekstraksi, pelarut yang digunakan, serta mekanisme aksi golongan senyawa/senyawa terhadap kanker payudara baik *in vitro* maupun *in vivo*. Kajian literatur ini menyajikan *sistematik review* hasil uji dari penelitian-penelitian original meliputi pengamatan apoptosis, antiproliferasi, mengeksplorasi mekanisme aksi molekuler agen antikanker, ekspresi protein yang berperan dalam karsinogenesis, mutasi gen, angiogenesis, dan metastasis.

## METODE PENELITIAN

Penyusunan *kajian literatur* ini merupakan desain non-ekperimental metode Prisma (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) yakni penelusuran literatur original penelitian menggunakan *google scholar* sebagai sumber *data base*, mengumpulkan data, mengkode, mensintesis, melakukan skrining kriteria inklusi, dan melakukan penarikan kesimpulan disesuaikan rumusan masalah.

Data yang diperoleh adalah data sekunder yang kemudian dilakukan analisis kualitatif dengan menginterpretasi data, mengklasifikasikannya dan membuat tabel dengan komponen tabel disesuaikan dengan rumusan masalah. Pemaparan data secara deskriptif disesuaikan variabel inklusi dan rumusan masalah.

## PEMBAHASAN

Mekanisme aksi zat aktif dalam ekstrak ranti (*Solanum nigrum* L.) sebagai agen kemoterapi diantaranya : (1) sebagai antioksidan yang mencegah terjadinya pertumbuhan sel kanker, (2) menginduksi apoptosis dengan meningkatkan bax, mengaktifkan gen p53, menghambat pRb sehingga menahan siklus sel pada fase G1/S, G2/M, ditandai dengan adanya fragmentasi DNA, namun tidak toksik pada sel normal sehingga aman digunakan, juga tidak menyebabkan resistensi kemoterapi, ilustrasi tampak pada gambar 1, (3) menghambat proliferasi dan mutasi sel kanker dengan merintang EMT, menstimulasi E-cadherin, downregulations ZEB1, N-cadherin, dan

vimentin.

Perannya dalam menstimulasi respon imun (4) : meningkatkan CD4+/ CD8+, sitokin (TNF-, IFN dan IL-4), menginduksi aktivitas fagositosis, dan produksi IL-6 (faktor nekrosis tumor). Docking molekuler pada beberapa penelitian mendukung

Uji sitotoksik ekstrak herba ranti tunggal diamati pada sel T47D selama 24 jam, viabilitas sel diukur dengan MTT assay, ekstrak herba ranti tunggal diperoleh nilai IC<sub>50</sub> sebesar 47 µg/ml. Pengamatan mekanisme apoptosis dengan double staining menggunakan akridin oranye dan etidium bromida ditemukan banyak jumlah sel kanker yang mati, hal ini menunjukkan bahwa ekstrak herba ranti meningkatkan induksi apoptosis sel T47D (Anindyajati *et al.*, 2011).

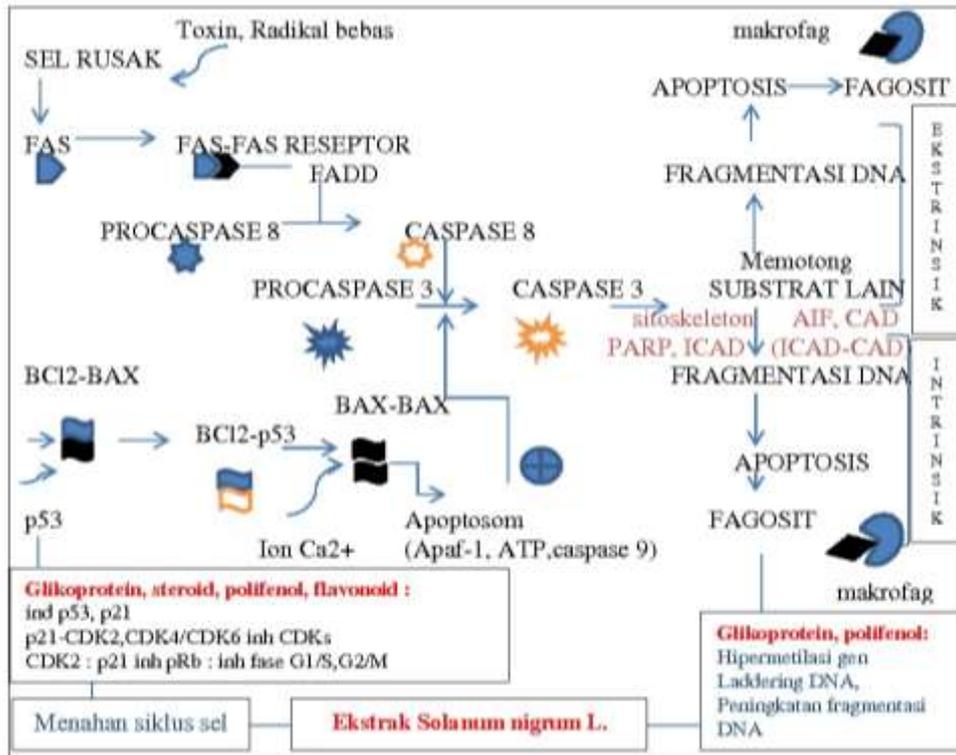
Pengujian sitotoksitas dengan uji Microtetrazolium (MTT) dan uji sulforhodamine B SRB pada ekstrak methanol *Solanum nigrum* L. terhadap sel MCF-7 dan sel vero diperoleh nilai IC<sub>50</sub> 148,70 dan 279,00. Ekstrak metanol *Solanum nigrum* L. berpotensi efektif melawan sitotoksik sel MCF-7 dengan menghambat pembelahan sel menyebabkan apoptosis, tetapi tidak toksik terhadap sel vero (Gheewala NK, 2012). Glikoalkaloid steroid dalam *Solanum nigrum* L. ekstrak etanol buah ranti hijau mentah dengan uji SRB menunjukkan adanya efek sitotoksik terhadap sel MCF-7 dengan IC<sub>50</sub> masing-masing 12,7 µg / mL (El hawari, 2016).

Penyarian dengan metode maserasi bertingkat menggunakan beberapa pelarut, yaitu heksana, etil asetat, dan metanol dilakukan untuk menguji sitotoksitas *in vitro* ekstrak buah hijau *Solanum nigrum* L. Penelitian memberikan hasil bahwa ekstrak metanol buah ranti dapat menghambat

aktivitas antikanker. Zat aktif dalam ekstrak *Solanum nigrum* L. mudah berikatan dengan reseptor intraseluler dengan berdifusi langsung melintasi membran plasma sel target, menginhibisi EGFR, menstimulasi gen apoptosis.

pertumbuhan sel MCF-7 dengan nilai IC<sub>50</sub> sebesar 211,046 µg/mL, sedangkan ekstrak heksana dan ekstrak etil asetat tidak memiliki aktivitas sitotoksik terhadap sel MCF-7. Skrining fitokimia dengan KLT terdapat senyawa alkaloid, fenolik, dan flavonoid dalam ekstrak metanol buah ranti (Rahmania Z, 2019).

Ekstrak buah matang *Solanum nigrum* L. dengan uji MTT, mampu secara selektif menghambat proliferasi seluler sel kanker MCF-7 dengan nilai IC<sub>50</sub> sekitar 40,77 µg / mL, sebaliknya ekstrak ini tidak menunjukkan efek sitotoksik pada sel normal/sel vero. Hasil analisis flow cytometry menunjukkan bahwa ekstrak *Solanum nigrum* L. menginduksi apoptosis sel MCF- 7 tidak berbeda dengan doxorubicin. Ekstrak ini menahan siklus sel pada fase S dan dilanjutkan ke fase G2 / M. Konsentrasi 20 µg / mL memberikan kemampuan untuk menekan siklus sel dengan kekuatan yang sama seperti doxorubicin 0,07 µg/mL. Skrining fitokimia menunjukkan ekstrak mengandung senyawa alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, steroid, dan kumarin. Beberapa senyawa isoflavon dari *Solanum nigrum* L. menghambat kinerja EGFR di mana solamargine menunjukkan energi ikat terendah dan lebih rendah dari erlotinib sehingga docking molekuler pada penelitiannya mendukung aktivitas antikanker (Churiyah, 2020).



Gambar 1. Mekanisme aksi induksi apoptosis *Solanum nigrum L.* sebagai agen antikanker payudara (koleksi pribadi)

Tabel 1. Bagian tanaman, pelarut, dan metode ekstraksi yang digunakan untuk mendapatkan ekstrak *Solanum nigrum L.* dengan metode MTT sebagai uji antikanker payudara

No	Bagian Tanaman	Metode ekstraksi, fraksinasi	Pelarut	Golongan senyawa/ Senyawa aktif	Metode uji sitotoksik	Kultur sel	Hasil/nilai IC50	Mekanisme aksi	Pustaka
1	Herba	Maserasi	Etanol	-	Uji MTT	T47D	47 µg / mL	Menginduksi apoptosis	Anindyajati <i>et al.</i> , 2011
2	Buah	Perkolasi	Etanol	-	Uji MTT	MCF-7	MTT : 148.7	Menghambat pembelahan sel menyebabkan apoptosis	Gheewala <i>et al.</i> , 2012
3	Buah hijau mentah daun	Maserasi	Etanol	alkaloid, steroid, flavonoid, tanin karbohidrat dan saponin	Uji MTT	MCF-7	12,7 µg / mL	-	El Hawari <i>et al.</i> , 2015
4	Daun, batang, seluruh tanaman	Soxhletasi	Petroleum eter etanol	polisakarida rhamnosa, glukosa dan galaktosa	Uji MTT	MCF-7	Buah : 52,29µg / mL Daun : 50,48µg / mL Batang : 51,48 µg / mL Seluruh tanaman : 20 µg / mL	Tidak berefek sitotoksik tapi menginduksi sistem kekebalan inang	Razali F, 2017
6	Buah hijau	maserasi bertingkat	n-heksana, etil asetat, metanol	alkaloid, fenolik, dan flavonoid	Uji MTT	MCF-7	211,046 µg/mL	Menginduksi apoptosis	Rahmaniah Z, 2019
7	Buah matang	maserasi	Etanol	alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, steroid / triterpenoid, dan kumarin	Uji MTT	MCF-7	40,77 µg/mL		Churiyah <i>et al.</i> , 2020
8	Buah	maserasi	Etanol	-	Uji MTT	MDA-MB-468, MDA-MB-231 dan MCF7	2,2 µg/mL 2,3 µg/mL 2,2 µg/mL	Menginduksi apoptosis	Shirkavad A. <i>et al.</i> , 2019

Ekstrak etanol *Solanum nigrum* L. dapat digunakan sebagai bahan kemopreventif, antioksidan dan antikanker payudara manusia, hal ini dibuktikan dengan uji MTT, TUNEL, elektroforesis gel agarosa, uji DNA nicking dan deoxyribose, dan uji DPPH menunjukkan penekanan proliferasi sel MCF-7, adanya mekanisme induksi apoptosis yang ditunjukkan dengan munculnya laddering DNA, peningkatan fragmentasi DNA, dan terbukti memiliki aksi antioksidan dengan menjadi potensial radikal hidroksil dan radikal DPPH anion superoksida (You Son *et al.*, 2003).

Uji aktivitas pengikatan DNA dari nuclear factor-kappa B (NF- $\kappa$ B), activator protein-1 (AP-1), dan produksi nitric oxide (NO), dilakukan dengan menggunakan electrophoretic mobility shift assay (EMSA), analisis western blot dan metode Griess. Glikoprotein *Solanum nigrum* L. terbukti memodulasi aktivitas pengikatan DNA yang diinduksi TPA (12-O-Tetra decanoylphorbol-13- acetate) : promotor tumor, meningkatkan faktor transkripsi dan produksi NO, yang berperan penting dalam sitotoksitas sel MCF-7 (Heo KS *et al.*, 2004). 12-O- Tetra decanoylphorbol-13-acetate (TPA) memodulasi beragam respons seluler seperti transkripsi gen, pertumbuhan dan diferensiasi seluler, kematian sel terprogram, sistem kekebalan tubuh respon dan desensitisasi reseptor (Nomura *et al.*, 2000). Ekstrak daun *Solanum nigrum* L. mampu mengurangi stres oksidatif kultur sel astroglial tikus primer *in vitro* yang terpapar glutamat yang dapat mengakibatkan kerusakan membran DNA dan protein sehingga menginduksi apoptosis sel, memiliki sifat antioksidan fenolik alami dan efek neuroprotektif (Campisi A *et al.*, 2019).

Glikoprotein dari *Solanum nigrum* L. dengan uji Griess memiliki potensi antioksidan kuat ditunjukkan dengan lebih efektifnya melawan radikal hidroksil dalam kultur sel NIH/3T3. Glikoprotein memiliki kemampuan menangkap anion superoksida seperti asam askorbat. Konsentrasi anion superoksida meningkat di bawah kondisi stres oksidatif. Anion superoksida menghasilkan radikal bebas dan zat pengoksidasi yang merusak sel. Gugus OH yang dihasilkan oleh reaksi Fenton dapat bekerja langsung pada sel dan menghancurkan enzim yang penting untuk kelangsungan hidup, juga dapat menurunkan asam nukleat, protein sitoskeletal, dan membran lipid sel, sehingga menyebabkan kematian sel (Heo KS *et al.*, 2004).

Glikoprotein ekstrak *Solanum nigrum* L. mengganggu translokasi membran PKC dan menghambat aktivitas protein NF-B (p50 & p53) dalam sel MCF-7 yang diinduksi dengan TPA. Pewarnaan nuklir menggunakan etidium bromida dan bisbenzamide H33342 menunjukkan adanya fragmentasi DNA yang menjadi tanda apoptosis (Heo KS *et al.*, 2005). PKC bertindak sebagai enzim kunci yang berhubungan dengan pertumbuhan, regulasi migrasi, dan metastasis dalam sel tumor sedangkan NF $\kappa$ B merupakan famili faktor transkripsi dengan spektrum kerja yang luas, antara lain menginduksi pertahanan sel, proliferasi serta berperan dalam regulasi sistem imun dan respons inflamasi. NF $\kappa$ B juga dapat melakukan interferensi terhadap aktivitas transkripsional p53 melalui peningkatan gen antiapoptosis dan penekanan p53 sehingga menghambat proses apoptosis yang diinduksi oleh p53.

Sitotoksitas ekstrak daun, batang, atau buah pada sel kanker payudara AU565 dan sel normal menunjukkan bahwa sel kanker payudara AU565 lebih sensitif terhadap ekstrak *Solanum nigrum* L. Dosis rendah ekstrak daun *Solanum nigrum* L. menginduksi autophagy tetapi tidak apoptosis. Dosis yang lebih tinggi (>100 $\mu$ g/mL) ekstrak daun *Solanum nigrum* L. dapat menghambat kadar p-Akt dan menyebabkan kematian sel akibat induksi autophagy dan apoptosis. Penafisanfitokimia dengan HPLC pada berbagai bagian tanaman *Solanum nigrum* L. menunjukkan bahwa pada daun ditemukan lebih kaya polifenol dan antosianidin (Chen Huang *et al.*, 2010).

Morfologi mitokondria diteliti menggunakan pewarnaan FM Mitotracker Deep-Red menunjukkan bahwa ekstrak air *Solanum nigrum* L. menghambat viabilitas sel MCF-7 sel kanker payudara melalui induksi apoptosis dengan mengaktifasi caspase-3 dan produksi oksigen reaktif. Pengamatan fisi mitokondria pada sel kanker payudara MCF-7 ditemukan peningkatan E- cadherin, downregulations ZEB1, N-cadherin, dan vimentin. Ekstrak air *Solanum nigrum* L. dapat menghambat transisi epitel-mesenkimal (EMT) sel kanker payudara MCF-7 dengan mekanisme aksi melemahkan fungsi mitokondria sehingga mencegah terjadi resistensi kemoterapi, metastasis, dan migrasi sel kanker serta menekan proliferasi sel kanker (Lai J *et al.*, 2016).

Tabel 2. Uji aktivitas antikanker payudara golongan senyawa/senyawa ekstrak *Solanum nigrum* L. secara *in vitro*

No	Golongan senyawa/ Senyawa aktif	Metode uji	Mekanisme aksi	Pustaka
1.	Fenol	Uji MMT, TUNEL, elektroforesis gel agarosa, Uji DNA nicking dandeoxyribose, DPPH	Menginduksi apoptosis, antioksidan	You Son <i>et al.</i> , 2003
2.	Glikoprotein	Uji EMSA Uji Griess : kadar NO	Menginduksi apoptosis, antioksidan	Heo KS <i>et al.</i> , 2004
3.	Glikoprotein	Uji DPPH	Antioksidan	Heo KS <i>et al.</i> , 2004
4.	Glikoprotein	Uji elektroforesis gel agarosa pewarnaan etidium bromida danH33342	Menginduksi apoptosis	Heo KS <i>et al.</i> , 2005
5.	Asam gentisik, luteolin, apigenin,kaempferol, m-asam kumarat, antosianidin (buah ungu)	Uji MTT, Analisis Western Blot, Autophagic Vascular Organelle (AVO)	Dosis rendah ekstrak menginduksi autophagysel AU565 tetapi tidak apoptosis. Dosis tinggi (>100 g/mL) menginduksi autophagy dan apoptosis sel AU565.	Chen Huang <i>et al.</i> , 2010
6.	Polifenol dan antosianidin	Uji DPPH, Uji FRAP, Uji MTT	Antioksidan Menginduksi apoptosis	Hosyar <i>et al.</i> , 2015
7.	Glikoprotein	Flow cytometri, Mitotracker Deep-Red FM Analisis Western Blot	Menginduksi apoptosis,Antioksidan Menginhibisi metastasisdan proliferasi	Lai J <i>et al.</i> , 2016
8.	Alfa-solanin	Uji MTT	Menginduksi apoptosis, menghambat proliferasi tidak toksik pada sel vero. Aktivitas Antikanker menurun Dengan urutan daun>batang>akar. Docking molekuler pro apoptosis	Ahmad R <i>et al.</i> , 2017
9.	Glikoprotein	CytoTox 96 Non-radioactive Cytotoxicity Assay, Wound Healing Migration Assay Analisis PCR Uji onkologi gen	Menginduksi apoptosis, Menginhibisi proliferaatif ekspresi protein apoptosis dan proliferaatif	Ling Binbing <i>et al.</i> , 2019
10	-	Uji MTTUji MSP	Menginduksi apoptosis Menginhibisi proliferaatif	Shirkavad A. <i>et al.</i> ,2019
11	Fenol	Uji aktivitas antioksidan Sel astroglial	Antioksidan	Campici <i>et al.</i> , 2019

Pengamatan pada hewan dengan tumor payudara tikus BALB pemberian solanin dapat menyebabkan pembukaan pori-pori permeabilitas mitokondria (mPTP) sehingga terjadilah pelepasan Ca<sup>2+</sup> dari mitokondria. Konsentrasi Ca<sup>2+</sup> yang meningkat di dalam sel, akan menstimulasi Bax dan menekan Bcl-2, pada akhirnya terjadilah apoptosis (Mohsenikia M. *et al.*, 2013).

Kelemahan kemoterapi doksorubisin adalah dapat menstimulasi ekspresi P-glikoprotein (Pgp) pada sel kanker. Pemberian 0,5 µg/mL doksorubisin selama 1 minggu pada sel MCF-7 mengakibatkan perubahan ekspresi P-gp dan perubahan morfologi sel seperti adanya lamellapodia dan filopodia. Ekspresi gen Pgp yang berlebih mengakibatkan sel efluks terhadap agen kemoterapi sehingga akan menurunkan efek terapi (Rumiyati *et al.*, 2018; Putri *et al.*, 2011). Kelemahan ini merupakan salah satu alasan para peneliti

melakukan pencarian agen antikanker alternatif dari bahan alam diantaranya dari ekstrak air/etanol *Solanum nigrum* L.

Analisa komponen imun fraksi polisakarida dari *Solanum nigrum* L. telah terbukti memiliki aktivitas antitumor dengan meningkatkan CD4<sup>+</sup> / CD8<sup>+</sup> dari subpopulasi limfosit-T (TCD4<sup>+</sup>/ TCD8<sup>+</sup>) yang berperan penting dalam sistem kekebalan tubuh. Analisis ekstrak polisakarida *Solanum nigrum* L. untuk menentukan efek modulasi pada RAW 264.7 sel makrofag murine yang berperan dalam menginduksi respon imun bawaan dan adaptif, aktivitas fagositosis dan produksi sitokin. Fraksi polisakarida tidak bersifat sitotoksik, fraksi tersebut menginduksi oksida nitrat dalam sel RAW 264,7. Fraksi ini juga secara signifikan menginduksi aktivitas fagositosis dan merangsang produksi faktor nekrosis tumor IL-6 (Razali, 2014).

Tabel 3. Uji menginduksi sistem imun golongan senyawa ekstrak *Solanum nigrum* L. dalam aktivitas sebagai antikanker payudara pada sel Macrophag murin secara *in vitro*

No	Golongan Senyawa	Mekanisme aksi	Metode Uji	Kultur sel	Nilai	Kontrol positif	Pustaka
1	Polisakarida	Menginduksisistem kekebalan, fagositosis	Uji sitokin IgG FITC	Macrophagmurin RAW 264,7	59,6%	LPS	Razali F <i>et al.</i> , 2014

Ekstrak *Solanum nigrum* L. diberikan secara oral ke mencit tumor payudara dengan konsentrasi 250 dan 500mg / kg selama 10 hari. Ukuran tumor dan berat mencit dimonitor, pada akhir pengobatan, diambil darah, tumor, limpa dan timus untuk analisis fisiologis dan imunologi. Volume tumor dan berat tumor diamati dan diukur secara signifikan dihambat masing-masing sebesar 65% dan 40%. Berdasarkan pengamatan

histologis, perlakuan ekstrak *Solanum nigrum* L. mengakibatkan terganggunya morfologi sel tumor, peningkatan filtrasi sel T, sel NK dan makrofag. Ekstrak *Solanum nigrum* L. menunjukkan efek imunomodulator pada tikus tumor karena mampu meningkatkan kadar sitokin (TNF-, IFNdan IL-4), yang dapat berkontribusi pada gangguan morfologi sel tumor melalui nekrosis dan apoptosis (Razali, 2016).

Tabel 4. Mekanisme kerja molekuler golongan senyawa/senyawa ekstrak *Solanum nigrum* L. yang memiliki aktivitas sebagai antikanker payudara secara *in vivo*

No	Golongan senyawa/ Senyawa aktif	Mekanisme aksi	Metode uji	Pustaka
1.	Alfa solanin	Menginduksi apoptosis, inhibisi angiogenesis	Imunohistokimia kanker 4T1 mencit BALB	Mohsenikia M. <i>et al.</i> , 2013
2.	Polisakarida	Imunomodulator	Uji sitokin kanker 4T1 mencit BALB, Uji komponen imun imunofluoresen	Razali <i>et al.</i> , 2016
3.	-	Induksi sitotoksik Inhibisi genotoksik	Uji toksisitas akut Uji genotoksik mencit BALB	Rumiyati <i>et al.</i> , 2015

## KESIMPULAN

1. Bagian tanaman ranti (*Solanum nigrum* L.) yang memiliki aktivitas sebagai anti kanker payudara, yaitu : Herba/seluruh tanaman (Anindyajati *et al.*, 2011; Razali F, 2017); Buah (Gheewala *et al.*, 2012; Shirkavad *et al.*, 2019; buah hijau mentah : El Hawari *et al.*, 2015; Rahmaniayah Z, 2019; buah matang : Churiyah *et al.*, 2020), Daun (El Hawari *et al.*, 2015; Razali F, 2017; Ahmad R *et al.*, 2017); batang (Razali F, 2017; Ahmad R *et al.*, 2017); akar (Ahmad R *et al.*, 2017).
2. Pelarut dan metode yang digunakan untuk membuat ekstrak dan fraksi tanaman ranti (*Solanum nigrum* L.) adalah maserasi etanol (Anindyajati *et al.*, 2011; (El Hawari *et al.*, 2015; Churiyah *et al.*, 2020; perkolasi etanol (Gheewala *et al.*, 2012 ), maserasi bertingkat n heksan, etil asetat, metanol (Rahmaniayah Z, 2019); dan shokletasi petrolum eter, etanol (Razali F, 2017).
3. Golongan senyawa dan senyawa aktif yang berperan sebagai anti kanker payudara pada tanaman ranti (*Solanum nigrum* L.) diantaranya adalah alkaloid, steroid, flavonoid, tanin, karbohidrat, dan saponin (El Hawari *et al.*, 2015); polisakarida rhamnosa, glukosa dan galaktosa (Razali F, 2017); alkaloid, fenolik, dan flavonoid

- (Rahmaniayah Z, 2019); alkaloid, flavonoid, saponin, tanin, steroid / triterpenoid, dan kumarin (Churiyah *et al.*, 2020); fenol (You Son *et al.*, 2003; Campisi *et al.*, 2019); glikoprotein (Heo KS *et al.*, 2004, 2005; Lai J *et al.*, 2016; Ling Binbing *et al.*, 2019); Asam gentisic, luteolin, apigenin, kaempferol, m-asam kumarat, antosianidin (Huang *et al.*, 2010); polifenol dan antosianidin (Hosyar *et al.*, 2015); alfa solanin (Mohsenikia M *et al.*, 2013; Ahmad R *et al.*, 2017).
4. Mekanisme kerja molekuler senyawa tersebut dalam aktivitasnya sebagai anti kanker payudara secara *in vitro* dan *in vivo*, diantaranya adalah sebagai agen antioksidan (You Son *et al.*, 2003; Heo KS *et al.*, 2004; Campisi *et al.*, 2019; Hosyar *et al.*, 2015; Lai J *et al.*, 2016); menginduksi apoptosis dan menghambat proliferasi sel kanker (You Son *et al.*, 2003; Heo KS *et al.*, 2004, 2005; Huang *et al.*, 2010; Anindyajati *et al.*, 2011; Gheewala *et al.*, 2012; Mohsenikia M *et al.*, 2013; Hosyar *et al.*, 2015; Lai J *et al.*, 2016; Ahmad R *et al.*, 2017; Rahmaniayah Z, 2019; Ling Binbing *et al.*, 2019; Shirkavad *et al.*, 2019; Churiyah *et al.*, 2020), tidak toksik pada sel normal (Rumiyati *et al.*, 2015; Ahmad R *et al.*, 2017), dan berperan dalam respon

imun(Razali F *et al.*, 2014, 2016; Razali F, 2017).

#### DAFTAR PUSTAKA

- Anindyajati, Larasati YA, and Adib. 2011. *Ekstrak etanolik herba leunca (Solanum nigrum L.) Meningkatkan Efek Sitotoksik dan Induksi Apoptosis Doxorubicin pada sel kanker Payudara T47D*, Jurnal Saintifika Gadjah Mada 2011, III(1), Universitas Gadjah Mada. Yogyakarta.
- Ahmad R, Gupta A, Fatima A, Husain I, and Srivastava AN. 2017. *The evaluation of biological activity of methanolic extracts of Solanum nigrum and molecular docking analysis of selected phytoconstituents against vimentin*. J Intercult Ethnopharmacol. Vol : 6.
- Ahmad R, 2019. *Steroidal glycoalkaloids from Solanum nigrum target cytoskeletal proteins: an in silico analysis*. Department of Biochemistry, Era's Lucknow Medical College and Hospital, Era University, Lucknow, Uttar Pradesh, India.
- Al Sinani, and E.A. Eltayeb. 2017. *The steroidal glycoalkaloids solamargine and solasonine in Solanum plants* Department of Biology. College of Science. Sultan Qaboos University. P.O. Box 36. PC 123 Muscat,Oman.
- An L, Tang JT, Liu XM, and Gao NN. 2006. *Review about mechanisms of antic-ancer os Solanum nigrum*, Zhongguo Zhong yao za zhi = Zhongguo zhongyao zazhi = China journal of Chinese materia medica 31(15):1225-6. 1260.
- Arnanda dan Nuwarda. 2019. Review Artikel : *Penggunaan radiofarmaka teknisium-99M dari senyawa glutathion dan senyawa flavonoid sebagai deteksi diniradikal bebas pemicu kanker*. Jurnal Farmaka. Volume 17 nomor 2.
- Betty. 2019. *Tampilan imunohistokimia setampilan imunohistokimia sel punca kanker payudara CD44 dan CD24 pada berbagai subtipe kanker payudara triple negative : dengan perhatian khusus terhadap basal-like, stem cell-like dikaitkan dengan histology grading*. Desertasi. Universitas Sumatra Utara.
- Campisi A, Acquaviva R, Raciti G, Duro A, Rizzo M, and Santagati NA. 2019. *Aktivitas Antioksidan dari Solanum Nigrum L. in vitro*. Departemen Ilmu Obat, Universitas Catania, Viale Andrea Doria 6, 95125 Catania, Italia.
- Cancer Chemoprevention Research Center (CCRC). 2009. *Prosedur Tetap Pengamatan Ekspresi Protein dengan Metode Imunositokimia*. Fakultas Farmasi UGM Yogyakarta.
- CCRC. 2008. *Prosedur Tetap Uji Sitotoksik Metode MTT*, [http://www.ccrc.farmasi.ugm.ac.id/?page\\_id=240](http://www.ccrc.farmasi.ugm.ac.id/?page_id=240) (Diakses tanggal 2/12/ 2020).
- Churiyah. 2020. *Aktivitas Sitotoksik, Induksi Apoptosis, dan Penangkapan Siklus Sel Solanum nigrum L.Ekstrak Etanolik pada MCF-7 Sel Kanker Payudara Manusia*. Jurnal Pencegahan Kanker Asia Pasifik, Vol 21 3735.
- Dewa I. Gede. 2000. *Onkologi Klinik*. Edisi 2. Surabaya : Airlangga University Press.
- Duronio and Xiong. 2013. Signaling pathways that control cell proliferation. Article as *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 5. 1–12.
- El Hawari, 2016. *Cytotoxicity of Solanum nigrum L green fruits on breast (MCF- 7) and liver (HepG-2) cancer cell lines*. The Pharma Innovation Jurnal 2015 3(11) : 87-89.
- Faizan, 2017. *Anti tumor and Immunomodulatory Activities of Polysaccharide from Solanum nigrum L towards Breast Cancer*. Universitas of Malaya. Kuala Lumpur.
- Gheewala NK, 2012, *In Vitro Cytotoxicity of Methanolic Extract of Solanum nigrum Using MCF-7 Cell Line*. International Journal of Pharmacy Research and Technology 2012, Volume 2, Issue 2, 60-62.
- Harborne, J. B.. 1987. *Metode fitokimia, penuntun cara modern menganalisis tumbuhan*, diterjemahkan oleh Kosasih Padwawinata, ed. V. Penerbit ITB. Bandung.
- Hanahan D, and Weinberg RA. 2010. Hallmarks of cancer: the next generation cell. 144(5):646-74.
- Heo KS, Lee SJ, Ko JH, Lim K, and Lim KT. 2004. *Glycoprotein isolated from Solanum nigrum L. inhibits the DNA-binding activities of NF- $\kappa$ B and AP-1, and increases the production of nitric oxide in TPA-stimulated MCF-7 cells*. Toxicology in Vitro 18 (2004) 755–763.
- Heo KS, and Lim KT. 2004. *Antioxidative Effects of Glycoprotein Isolated from Solanum nigrum L*. J Med Food 7 (3)

- 2004, 349–357.
- Heo KS, and Lim KT. 2005. *Glycoprotein Isolated from Solanum nigrum L. Modulates the Apoptotic-Related Signals in 12-O-Tetradecanoylphorbol 13-Acetate-Stimulated MCF-7 Cells*. *J Med Food* 8 (1) 2005, 69–77.
- Hosyar R, Mostafavinia SE, Zarban A, Hassanpour M, Partovfari M, Taheri A, and Pouyan M. 2015. *Correlation of Anticancer Effects of 12 Iranian Herbs on Human breast Adenocarcinoma cells with antioxidant Properties*. *Free Radicals and Antioxidants* Vol. 5.
- Huang HC, Syu KY, and Lin JK. 2010. *Chemical Composition of Solanum nigrum Linn Extract and Induction of Autophagy by Leaf Water Extract and Its Major Flavonoids in AU565 Breast Cancer Cells*. *J. Agric. Food Chem.* 2010, 58, 8699–8708.
- Jain Ramya, Sharma A, Gupta S, Sarethy IP, Gabrani R. 2011. *Solanum nigrum : Perspektif Saat Ini tentang Properti Terapeutik*. Volume 16, Nomor 1 Review Pengobatan Alternatif. Departemen Bioteknologi. Institut Teknologi Informasi Jaypee. A-10, Sektor 62, NOIDA. India.
- Khaira, 2010. *Menangkal radikal bebas dengan antioksidan*. *Jurnal Saintek* volume II : 183-187. STAIN Batusangkar Sumatra Barat.
- Kartawiguna. 2001. Faktor yang berperan penyebab karsinogenesis. *Kedokteran trisakti* vol 20. No 1
- Kumar, Abbas, Fausto n, Aster Jon C. 2016. *Pathologic Basic of Disease*. 8th Edition. Philadelphia : Elsevier. p. 1131-1146.
- Lai YJ, Tai CJ, Wang CW, Choong CY, Lee BH, Shi YC, and tai CJ. 2016. *Anti-Cancer Activity of Solanum nigrum (AESN) through Suppression of Mitochondrial Function and Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) in Breast Cancer Cells*. *Molecules* 2016. 21. 553; doi:10.3390/molecules21050553. www.mdpi.com/journal/molecules
- Ling Binbing, Xiao S, Yang J, Wei Y, Sakharkar MK, and Yang Jian. 2019. *Probing the Antitumor Mechanism of Solanum nigrum L. Aqueous Extract against Human Breast Cancer MCF7 Cells*, *Bioengineering* 2019. 6. 112; doi:10.3390/bioengineering6040112, www.mdpi.com/journal/bioengineering
- Liu et al. 2006. *5-Fluorouracil Mediates Apoptosis and G1/S Arrest in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma via a p53-Independent Pathway*. *The Cancer Journal*. 12(6):482-493.
- Liu et al. 2006. *5-Fluorouracil Mediates Apoptosis and G1/S Arrest in Laryngeal Squamous Cell Carcinoma via a p53-Independent Pathway*. *The Cancer Journal*. 12(6):482-493.
- Livinski et al. 2015. *Undertaking a systematic review*. *Lib Guides*. National Institute of Helath.
- Meiyanto et al. 2008. *Ekstrak Etanolik Biji Buah Pinang (Areca catechu L.) mampu menghambat proliferasi dan memacu apoptosis sel MCF-7*. *Majalah Farmasi Indonesia*, 19(1), 12 – 19, 2008.
- Mohsenikia M. et al. 2013. *The protective and therapeutic effects of alpha- solanine on mice breast cancer*. *European Journal of Pharmacology* 718 : 1-9.
- Nafrialdi dan Sulistia Gan. 1995. *Antikanker*, Guniswara (Ed), *Farmakologi dan Terapi*, Edisi IV, 686-689, Bagian Farmakologi Kedokteran Fakultas Kedokteran UI, Jakarta.
- Nursalam, T. Sukartini, D Priyantini, D Mafula, dan F Efendi. 2020. *Pedoman penyusunan thesis review artikel*. Fakultas keperawatan Universitas Airlanga.
- Parwata I Made Oka Adi Dr. Drs, M.Si. 2014. *Buku Ajar Kanker*. Fakultas MIPA Universitas Udayana. Procházková, D., Bousová, I. & Wilhelmová, N., 2011. *Antioxidant and Prooxidant Properties of Ffavonoids*. *Fitoterapia*, 82(4), pp. 513-523.
- Rahmaniah. 2019. *Aktivitas sitotoksik ekstrak heksana, etil asetat, dan methanol buah leunca (Solanum nigrum L.) hasil maserasi bertingkat terhadap sel MCF-7*. Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Razali FN, Ismail A, Abidin NZ, and Shuib AS. 2014. *Stimulatory Effects of Polysaccharide Fraction from Solanum nigrum on RAW 264.7 Murine Macrophage Cells*. Institute of Biological Sciences, Faculty of Science, University of Malaya, Kuala Lumpur, Malaysia.
- Razali FN, Sinniah SK, Hussin H, Abidin NZ, and Shuib AS. 2016. *Tumor suppression effect of Solanum nigrum polysaccharide fraction on Breast cancer via*

- immunomodulation*. International Journal of Biological Macromolecules 92 (2016) 185–193.
- Ren, Wang H, Qiao Z, and Zhu L. 2003. Flavonoids: Promising Anticancer Agents, *Medicinal Research Reviews*. 23 (4). 519-534.
- Rumiyati, Muna LN, Hidayati DN, and Jenie RI. 2015. Toksisitas Akut dan Aktivitas Genotoksik Ekstrak Etanolik Herbal Leunca (*Solanum nigrum L.*). 6 ( 1). 30-34 *Jurnal Kemoprevensi Kanker Indonesia*.
- Setyorini SD, dan Yusnawan E. 2016. *Peningkatan Kandungan Metabolit Sekunder Tanaman Aneka Kacang sebagai Respon Cekaman Biotik*. Iptek Tanaman Pangan Vol. 11 No. 2.
- Shirkavad A, Boroujeni ZN, and Aleyasin SA. 2019. *Solanum Nigrum Anticancer Effect Through Epigenetic Modulations in Breast Cancer Cell Lines*. *Current Cancer Therapy Reviews*, 2019, 15, 1-6.
- Siswanto. 2020. *Systematic Review Sebagai Metode Penelitian Untuk Mensintesis Hasil-Hasil Penelitian (Sebuah Pengantar*. Pusat Penelitian dan Pengembangan Sistem dan Kebijakan Kesehatan. Badan Litbang Kesehatan. Kementerian Kesehatan. hlm 326 -333.
- Suwanditya RK, Sumiwi SA, dan Wardhana YW. 2020. *Peran Senyawa Flavonoid dan Glikosida Jantung dalam Aktivitas Kardiotonik*. Universitas Padjajaran. *Farmaka Suplemen* (2020) : Vol 17 nomor 1.
- Suyatno & Emir TP. 2014. *Bedah Onkologi Diagnosis dan Terapi Evidensi Ke-2*. Jakarta: Sagung Seto. 132-58
- Su Po-Hsuan. 2019. *Perkembangan terkini dalam terapi integratif pengobatan tradisional Cina untuk pengobatan kanker*. *Jurnal Pengobatan Tradisional dan Pelengkap* xxx (xxxx) xxx. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme> 2019.07.001, Departemen Pengobatan Tradisional Cina. Rumah Sakit Universitas Medis Taipei. Taipei. Taiwan
- Wulandari E. 2014. *Identifikasi dan mekanisme sitotoksik senyawa aktif pada tanaman sisik naga (*Pyrrosia pelisollodes L.*) terhadap sel kanker MCF- 7, t47D dan WiDr*. FF UI.
- You Son, Kim J, Lim JC, Chung Y, Chung GH, and Lee JC. 2003. *Ripe fruits of Solanum nigrum L. inhibits cell growth and induces apoptosis in MCF-7 cells*. *Food and Chemical Toxicology* 41 (2003) 1421–1428.
- Ziska R, Agustina, dan Supriadi. 2018. *Cytotoxic Activity Assay of N-Hexane Extract of Solanum nigrum L. Fruits Fermented by Kombucha against MCF-7 Breast Cancer Cell Line*. *Journal of Physics: Conf. Series* 1338 (2019) 012027.